

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avacopan (Tavneos®)

Vifor Pharma Medical Care Nephrologica Germany GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 09.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	17
Abkürzungsverzeichnis	18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.2 Methodik	185
4.2.1 Fragestellung	185
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	190
4.2.3 Informationsbeschaffung	193
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	193
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	193
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	194
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	196
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	197
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	198
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	200
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	200
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	201
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	217
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	219
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	219
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	227
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	229
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	229
4.3.1.1.1.1 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	231
4.3.1.1.1.2 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	234
4.3.1.1.1.3 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	235
4.3.1.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	237
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	277
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	278
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT	279
4.3.1.3.1.1 Therapieansprechen – RCT	282
4.3.1.3.1.2 Anhaltende Remission – RCT	297

4.3.1.3.1.3	Frühe Remission – RCT	306
4.3.1.3.1.4	Rezidive – RCT	310
4.3.1.3.1.5	Glukokortikoidtoxizität – RCT	314
4.3.1.3.1.6	Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden – RCT	320
4.3.1.3.1.7	Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis – RCT	325
4.3.1.3.1.8	Nierenfunktion – RCT	333
4.3.1.3.1.9	Albuminurie – RCT	355
4.3.1.3.1.10	Entzündungsaktivität der Niere – RCT	371
4.3.1.3.1.11	Organschäden – RCT	381
4.3.1.3.1.12	ANCA-Status – RCT	391
4.3.1.3.1.13	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	397
4.3.1.3.1.14	Allgemeine Lebensqualität – RCT	414
4.3.1.3.1.15	Unerwünschte Ereignisse – RCT	470
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	560
4.3.1.3.2.1	Therapieansprechen – Subgruppenanalyse RCT	577
4.3.1.3.2.2	Anhaltende Remission – Subgruppenanalyse RCT	593
4.3.1.3.2.3	Glukokortikoidtoxizität – Subgruppenanalyse RCT	611
4.3.1.3.2.4	Nierenfunktion – Subgruppenanalyse RCT	643
4.3.1.3.2.5	Organschäden – Subgruppenanalyse RCT	682
4.3.1.3.2.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalyse RCT	723
4.3.1.3.2.8	Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalyse RCT	1096
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	1199
4.3.2	Weitere Unterlagen	1199
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	1199
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	1200
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	1200
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	1200
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	1201
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	1203
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	1203
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	1203
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	1203
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	1204
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	1205
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	1205
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	1206
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	1206
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	1206
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ...	1207
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	1207
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	1208
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	1208
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	1209

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	1209
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	1209
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	1209
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	1210
4.6	Referenzliste.....	1366
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		1378
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		1382
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		1384
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		1387
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		1388
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		1431

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Therapie mit Avacopan (Tavneos®).....	24
Tabelle 4-2: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avacopan (Tavneos®).....	26
Tabelle 4-3: Übersicht der im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Avacopan ...	29
Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Therapieansprechen in der Kategorie Morbidität	30
Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt anhaltende Remission in der Kategorie Morbidität	36
Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt frühe Remission in der Kategorie Morbidität	42
Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Rezidive in der Kategorie Morbidität	43
Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Glukokortikoidtoxizität in der Kategorie Morbidität	45
Tabelle 4-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden in der Kategorie Morbidität.....	49
Tabelle 4-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis in der Kategorie Morbidität.....	50
Tabelle 4-11: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Nierenfunktion in der Kategorie Morbidität.....	56
Tabelle 4-12: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Albuminurie in der Kategorie Morbidität.....	68
Tabelle 4-13: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere in der Kategorie Morbidität	75
Tabelle 4-14: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Organschäden in der Kategorie Morbidität	78
Tabelle 4-15: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt ANCA-Status in der Kategorie Morbidität.....	83
Tabelle 4-16: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kategorie Morbidität: Änderung der VAS- und Index-Werte des EQ-5D-5L Fragebogens	85
Tabelle 4-17: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeine Lebensqualität in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Fragebogen SF-36.....	93
Tabelle 4-18: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für patientenrelevante Endpunkte Unerwünschte Ereignisse in der Kategorie allgemeine Sicherheit	124

Tabelle 4-19: Einschluss- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Therapie mit Avacopan (Tavneos®)	192
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avacopan (Tavneos®).....	203
Tabelle 4 -21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen RCT – ADVOCATE: Primäre Endpunkte	221
Tabelle 4 -22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen RCT – ADVOCATE: Sekundäre Endpunkte der krankheitsspezifischen Subgruppen und Subgruppen nach Krankheitsschwere	223
Tabelle 4 -23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen RCT – ADVOCATE: Sekundäre Endpunkte der allgemeinen Subgruppen.....	225
Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-26: Eingeschlossene Studien der bibliographischen Literaturrecherche.....	232
Tabelle 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-28: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235
Tabelle 4-29: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs mit Avacopan.....	238
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – RCTs mit Avacopan	243
Tabelle 4-32: Charakterisierung der ADVOCATE-Studienpopulationen – RCT mit Avacopan.....	244
Tabelle 4-33: Verabreichte Cyclophosphamid-Dosis (i.v. oder oral) in Abhängigkeit des Alters und der eGFR bei Patienten der ADVOCATE-Studie	261
Tabelle 4-34: Exposition und Compliance der Studienmedikation in der ADVOCATE-Studie.....	266
Tabelle 4-35: Die spezifische Krankheitsgeschichte der der Patienten der ADVOCATE-Studie.....	275
Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	278
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	278
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Therapieansprechen	282
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	285
Tabelle 4-40: Remission gemessen am BVAS zu Studienwoche 26 bei Patienten der ADVOCATE-Studie	286

Tabelle 4-41: Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren mit Remission in Woche 26 in der ADVOCATE-Studie	287
Tabelle 4-42: Therapieansprechen gemessen am BVAS in der CLEAR-Studie – Responderanalyse.....	291
Tabelle 4-43: Änderung des BVAS im Vergleich zur Baseline in der CLEAR-Studie – MMRM-Analyse und Sensitivitätsanalyse.....	293
Tabelle 4-44: Operationalisierung von anhaltender Remission	297
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für anhaltende Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-46: Anhaltende Remission gemessen am BVAS zu Studienwoche 52 bei Patienten der ADVOCATE-Studie	300
Tabelle 4-47: Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren mit Remission in Woche 52 in der ADVOCATE-Studie	301
Tabelle 4-48: Anteil an Patienten der ADVOCATE-Studie mit BVAS = 0 zu Studienwoche 26 und 52	305
Tabelle 4-49: Operationalisierung von früher Remission	306
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für frühe Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	308
Tabelle 4-51: Frühe Remission gemessen am BVAS zu Studienwoche 4 bei Patienten der ADVOCATE-Studie	309
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Rezidiven	310
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	311
Tabelle 4-54: Anteil an Patienten der ADVOCATE-Studie mit einem Rezidiv, nachdem zu Studienwoche 26 eine Remission vorgelegen hatte	312
Tabelle 4-55: Explorative Analyse der Zeit bis zum Rezidiv ab dem ersten Zeitpunkt, an dem ein BVAS-Gesamtscore von 0 erreicht wurde – ADVOCATE Studie	313
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Glukokortikoidtoxizität.....	314
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Glukokortikoidtoxizität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	316
Tabelle 4-58: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie – MMRM-Analyse	317
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	320
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	321
Tabelle 4-61: Anzahl an Patienten, die eine nicht-studienbegleitende Vergabe von Glukokortikoiden in der ADVOCATE-Studie erhielten.....	321
Tabelle 4-62: Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden in der CLEAR-Studie.....	323

Tabelle 4-63: Operationalisierung von kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis	325
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	326
Tabelle 4-65: Gesamtdosis der verabreichten studienbegleitenden und nicht-studienbegleitenden Glukokortikoide in der ADVOCATE-Studie.....	328
Tabelle 4-66: Verabreichte kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis in der CLEAR-Studie.....	330
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Nierenfunktion	333
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nierenfunktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	336
Tabelle 4-69: Änderungen der Nierenfunktion gemessen als eGFR (mL/min/1,73m ²) in der ADVOCATE-Studie	336
Tabelle 4-70: Änderungen der Nierenfunktion gemessen als eGFR bei Patienten im CKD-Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) zur Baseline in der ADVOCATE-Studie	339
Tabelle 4-71: Änderungen der Nierenfunktion gemessen als eGFR bei Patienten im CKD-Stadium 3 (eGFR von 30-59 ml/min/1,73 m ²) zur Baseline in der ADVOCATE-Studie	342
Tabelle 4-72: Änderungen der Nierenfunktion gemessen als eGFR bei Patienten im CKD-Stadium 2 (eGFR > 59 ml/min/1,73 m ²) zur Baseline in der ADVOCATE-Studie	345
Tabelle 4-73: Änderung der Nierenfunktion gemessen an der eGFR (ml/min/1,73 m ²) in der CLEAR-Studie – MMRM-Analyse und Sensitivitätsanalyse (ANCOVA).....	349
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Albuminurie	355
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Albuminurie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	357
Tabelle 4-76: Änderung der Albuminurie dargestellt als Albumin-Kreatinin Verhältnis (UACR) in der ADVOCATE-Studie	358
Tabelle 4-77: Änderungen der Albuminurie gemessen als UACR in der ADVOCATE-Studie; UACR 10 bis 300 mg/g.....	361
Tabelle 4-78: Änderungen der Albuminurie gemessen als UACR in der ADVOCATE-Studie; UACR > 300 mg/g	363
Tabelle 4-79: Änderung der Albuminurie dargestellt als Albumin:Kreatinin Verhältnis (UACR) in der CLEAR-Studie – MMRM- und Sensitivitätsanalyse	366
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Entzündungsaktivität der Niere.....	371
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Entzündungsaktivität der Niere in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	373
Tabelle 4-82: Änderung der Entzündungsaktivität der Niere dargestellt als MCP-1:Kreatinin Verhältnis in der ADVOCATE-Studie	374
Tabelle 4-83: Änderung der Entzündungsaktivität der Niere dargestellt als MCP-1:Kreatinin Verhältnis in der CLEAR-Studie – MMRM-Analyse	377
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Organschäden.....	381

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Organschäden in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	383
Tabelle 4-86: Änderungen des VDI in der ADVOCATE-Studie	383
Tabelle 4-87: Änderung des Vasculitis Damage Index (VDI) Gesamtscores bei Patienten der CLEAR-Studie – MMRM-Analyse	387
Tabelle 4-88: Operationalisierung von ANCA-Status	391
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ANCA-Status in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	392
Tabelle 4-90: Anteil an Patienten, die während der ADVOCATE-Studie ANCA-negativ wurden	393
Tabelle 4-91: Anteil an Patienten, die während der CLEAR-Studie ANCA-negativ wurden	395
Tabelle 4-92: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität	397
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	400
Tabelle 4-94: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie	401
Tabelle 4-95: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der CLEAR-Studie – MMRM-Analyse	407
Tabelle 4-96: Operationalisierung von allgemeiner Lebensqualität	414
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für allgemeine Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	416
Tabelle 4-98: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie	417
Tabelle 4-99: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den Fragebogen SF-36 in der CLEAR-Studie	444
Tabelle 4-100: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	470
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	472
Tabelle 4-102: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie	473
Tabelle 4-103: Auflistung unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten	478
Tabelle 4-104: Auftreten Therapie-assoziiierter unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten	486
Tabelle 4-105: Unerwünschte Ereignisse durch Glukokortikoide nach Systemorganklassen, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten	493
Tabelle 4-106: Auftreten unerwünschter Ereignisse (SOC) nach Schweregrad, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten	497

Tabelle 4-107: Auflistung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten	511
Tabelle 4-108: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die zum Abbruch der ADVOCATE-Studie führten	513
Tabelle 4-109: Auflistung Therapie-assoziiierter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten	520
Tabelle 4-110: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der CLEAR-Studie	521
Tabelle 4-111: Auflistung unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die bei mindestens 5 % der Patienten der CLEAR-Studie auftraten.....	524
Tabelle 4-112: Auftreten Therapie-assoziiierter unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen bei Patienten der CLEAR-Studie.....	530
Tabelle 4-113: Unerwünschte Ereignisse durch Glukokortikoide nach Systemorganklassen bei Patienten der CLEAR-Studie.....	536
Tabelle 4-114: Unerwünschte Ereignisse durch Cyclophosphamid nach Systemorganklassen bei Patienten der CLEAR-Studie.....	542
Tabelle 4-115: Unerwünschte Ereignisse durch Rituximab nach Systemorganklassen bei Patienten der CLEAR-Studie	547
Tabelle 4-116: Auflistung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die bei mindestens 5 % der Patienten der CLEAR-Studie auftraten	552
Tabelle 4-117: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die zum Abbruch der CLEAR-Studie führten	554
Tabelle 4 -118 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen RCT – ADVOCATE: Primäre Endpunkte	562
Tabelle 4 -119 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen RCT – ADVOCATE: Sekundäre Endpunkte der krankheitsspezifischen Subgruppen und Subgruppen nach Krankheitsschwere	564
Tabelle 4 -120 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen RCT – ADVOCATE: Sekundäre Endpunkte der allgemeinen Subgruppen.....	566
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die primären Endpunkte Therapieansprechen und anhaltende Remission der ADVOCATE-Studie.....	568
Tabelle 4-122: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die sekundären Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse der ADVOCATE-Studie	570
Tabelle 4-123: Remission gemessen am BVAS zu Studienwoche 26 bei den Subgruppen der ADVOCATE-Studie	577
Tabelle 4-124: Anhaltende Remission gemessen am BVAS zu Studienwoche 52 bei den Subgruppen der ADVOCATE-Studie	593

Tabelle 4-125: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation.....	611
Tabelle 4-126: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation.	613
Tabelle 4-127: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit GPA.....	616
Tabelle 4-128: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPA	618
Tabelle 4-129: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit PR3	619
Tabelle 4-130: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPO	621
Tabelle 4-131: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit neuer AAV Diagnose	624
Tabelle 4-132: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit AAV Rezidiv.....	625
Tabelle 4-133: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline.....	628
Tabelle 4-134: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline	629
Tabelle 4-135: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Männliche Patienten	632
Tabelle 4-136: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Weibliche Patienten.....	633
Tabelle 4-137: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten in Europa	636
Tabelle 4-138: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten in Europa, Rest der Welt außer Japan	637
Tabelle 4-139: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten in Nordamerika.....	639
Tabelle 4-140: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten in Japan.....	641
Tabelle 4-141: Änderung der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation.....	643
Tabelle 4-142: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation.....	646
Tabelle 4-143: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit GPA	649
Tabelle 4-144: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPA	652
Tabelle 4-145: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit PR3	654
Tabelle 4-146: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPO	656

Tabelle 4-147: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit neuer AAV Diagnose	660
Tabelle 4-148: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit AAV Rezidiv	663
Tabelle 4-149: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Männliche Patienten ...	666
Tabelle 4-150: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Weibliche Patienten	668
Tabelle 4-151: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa ..	671
Tabelle 4-152: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa, Rest der Welt und außer Japan	674
Tabelle 4-153: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Nordamerika.....	676
Tabelle 4-154: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Japan.....	679
Tabelle 4-155: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation.....	682
Tabelle 4-156: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation	684
Tabelle 4-157: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit GPA.....	687
Tabelle 4-158: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPA.....	690
Tabelle 4-159: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit PR3.....	692
Tabelle 4-160: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPO.....	694
Tabelle 4-161: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit neuer AAV Diagnose	697
Tabelle 4-162: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit AAV Rezidiv	699
Tabelle 4-163: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline.....	702
Tabelle 4-164: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline	705
Tabelle 4-165: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Männliche Patienten	707
Tabelle 4-166: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Weibliche Patienten.....	710
Tabelle 4-167: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa.....	713
Tabelle 4-168: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan	715

Tabelle 4-169: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Nordamerika	717
Tabelle 4-170: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Japan	720
Tabelle 4-171: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation.....	723
Tabelle 4-172: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation	728
Tabelle 4-173: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit GPA.....	734
Tabelle 4-174: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPA.....	739
Tabelle 4-175: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit PR3.....	744
Tabelle 4-176: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPO.....	748
Tabelle 4-177: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit neuer AAV Diagnose.....	754
Tabelle 4-178: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit AAV Rezidiv	759
Tabelle 4-179: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline.....	764
Tabelle 4-180: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline	769
Tabelle 4-181: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Männliche Patienten.....	775
Tabelle 4-182: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Weibliche Patienten	780
Tabelle 4-183: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa.....	785

Tabelle 4-184: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan	790
Tabelle 4-185: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Nordamerika	795
Tabelle 4-186: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Japan	800
Tabelle 4-187: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation ...	806
Tabelle 4-188: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation	824
Tabelle 4-189: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit GPA	842
Tabelle 4-190: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPA	860
Tabelle 4-191: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit PR3	878
Tabelle 4-192: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPO	895
Tabelle 4-193: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit neuer AAV Diagnose	915
Tabelle 4-194: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit AAV Rezidiv	933
Tabelle 4-195: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline	951
Tabelle 4-196: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline ...	969
Tabelle 4-197: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Männliche Patienten	987
Tabelle 4-198: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Weibliche Patienten	1005
Tabelle 4-199: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa	1024
Tabelle 4-200: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan	1041
Tabelle 4-201: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Nordamerika	1059

Tabelle 4-202: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Japan.....	1076
Tabelle 4-203: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation.....	1096
Tabelle 4-204: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation	1101
Tabelle 4-205: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit GPA.....	1107
Tabelle 4-206: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPA.....	1112
Tabelle 4-207: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit PR3.....	1117
Tabelle 4-208: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPO.....	1122
Tabelle 4-209: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit neuer AAV Diagnose.....	1129
Tabelle 4-210: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit AAV Rezidiv	1134
Tabelle 4-211: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline.....	1140
Tabelle 4-212: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline	1145
Tabelle 4-213: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Männliche Patienten.....	1151
Tabelle 4-214: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Weibliche Patienten.....	1156
Tabelle 4-215: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa.....	1162
Tabelle 4-216: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan	1167
Tabelle 4-217: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Nordamerika	1172
Tabelle 4-218: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Japan	1176
Tabelle 4-219: Auflistung unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die in der Safety-Population eine Signifikanz zwischen den Behandlungsgruppen aufwiesen und die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten	1183
Tabelle 4-220: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1199

Tabelle 4-221: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	1200
Tabelle 4-222: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1201
Tabelle 4-223: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	1201
Tabelle 4-224: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	1202
Tabelle 4-225: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	1202
Tabelle 4-226: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	1204
Tabelle 4-227: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	1205
Tabelle 4-228: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	1205
Tabelle 4-229: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	1205
Tabelle 4-230: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	1208
Tabelle 4-231: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	1208
Tabelle 4-232: Übersicht der im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Avacopan.....	1210
Tabelle 4-233: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Therapieansprechen in der Kategorie Morbidität	1211
Tabelle 4-234: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt anhaltende Remission in der Kategorie Morbidität	1218
Tabelle 4-235: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt frühe Remission in der Kategorie Morbidität	1223
Tabelle 4-236: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Rezidive in der Kategorie Morbidität	1224
Tabelle 4-237: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Glukokortikoidtoxizität in der Kategorie Morbidität	1226
Tabelle 4-238: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden in der Kategorie Morbidität.....	1230
Tabelle 4-239: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis in der Kategorie Morbidität.....	1231
Tabelle 4-240: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Nierenfunktion in der Kategorie Morbidität.....	1237
Tabelle 4-241: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Albuminurie in der Kategorie Morbidität.....	1248
Tabelle 4-242: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere in der Kategorie Morbidität	1256

Tabelle 4-243: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Organschäden in der Kategorie Morbidität	1259
Tabelle 4-244: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt ANCA-Status in der Kategorie Morbidität.....	1264
Tabelle 4-245: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kategorie Morbidität: Änderung der VAS- und Index-Werte des EQ-5D-5L Fragebogens	1266
Tabelle 4-246: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeine Lebensqualität in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Fragebogen SF-36.....	1274
Tabelle 4-247: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für patientenrelevante Endpunkte Unerwünschte Ereignisse in der Kategorie allgemeine Sicherheit	1305
Tabelle 4-248: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	1364
Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADVOCATE	1389
Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLEAR.....	1409
Tabelle 4-251 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADVOCATE	1432
Tabelle 4-252 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLEAR.....	1449

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Ablaufschema der Studie ADVOCATE.....	188
Abbildung 4-2: Ablaufschema der Studie CLEAR.....	190
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Abbildung 4-4: Ablaufschema der Studie ADVOCATE.....	253
Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie ADVOCATE.....	269
Abbildung 4-6: Prozentuale Änderung des BVAS im zeitlichen Verlauf in der CLEAR-Studie.....	295
Abbildung 4-7: Entwicklung der Nierenfunktion (eGFR in ml/min/1,73 m ²) in der CLEAR-Studie bis Studientag 85	352
Abbildung 4-8: Entwicklung der Albuminurie in der CLEAR-Studie bis Studientag 85.....	369
Abbildung 4-9: Entwicklung der Entzündungsaktivität der Niere in der CLEAR-Studie bis Studientag 85.....	379
Abbildung 4-10: Ergebnisse der VAS-Werte erhoben mittels EQ-5D-5L Fragebogen im Rahmen der CLEAR-Studie – Prozentuale Veränderungen gegenüber der Baseline bis Studientag 85. * = Statistisch signifikante Unterschiede p < 0,05 (absolute oder relative Unterschiede).	411
Abbildung 4-11: Ergebnisse der Kategorie körperliche Funktionsfähigkeit des Fragebogens SF-36 aus der CLEAR-Studie – Prozentuale Veränderungen gegenüber der Baseline bis Studientag 85. * = statistisch signifikante Unterschiede p < 0,05 (absolute oder relative Unterschiede).	461
Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie ADVOCATE.....	1409
Abbildung 4-13: Patientenfluss der Studie CLEAR	1430

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ALBIA	Adressierbarer Laser-Bead-Immunoassay
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (antineutrophil cytoplasmic antibodies)
ANCOVA	Analysis of Covariance
AST	Aspartat-Aminotransferase
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
bzw.	Beziehungsweise
C-ANCA	Cytoplasmatisches ANCA
CD19	Cluster of Differentiation 19
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYC	Cyclophosphamid
d.h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
DMC	Datenüberwachungsausschuss
eCRF	Elektronisches Fallberichtsformular
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assays
EMA	European Medicines Agency

EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EU	European Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBM	anti-glomeruläre Basalmembran-Krankheit
GC	Glukokortikoide
GM	Geometrisches Mittel
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GTI	Glukokortikoid-induzierte Toxizität
h	Stunde
HbA1c	Hämoglobin A1c
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human immunodeficiency virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
i.v.	Intravenös
i.v.	intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IG	Immunglobulin
IIF	Indirekter Immunfluoreszenztest
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
IVIg	intravenöses Immunglobulin
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDK	Low-Density-Lipoprotein
LS	Least Squares

LSM	Least Squares Mean
m ²	Quadratmeter
MAX	Maximum
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
mg/h	Milligramm / Stunde
MIN	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
MMF	Mycophenolat Mofetil
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
msek	Millisekunden
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Patientenzahl der Population
n	Anzahl der Patienten
OR	Odds Ratio
p-ANCA	Perinukleäres ANCA
PCP	Pneumocystis carinii-Pneumonie
PD	Pharmakodynamisch
Peto-OR	Peto-Odds Ratio
pg	Pikogramm
PK	Pharmakokinetik
PPT	Partielle Thromboplastinzeit
PR3	Proteinase 3
PT	Preferred Terms nach MedDRA

QTcF	nach der Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall
RBC/hpf	Red blood cells / high pressure field
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikounterschied (Risk Difference)
RR	Relatives Risiko
RTX	Rituximab
SAR	Schwerwiegende unerwünschte Reaktion
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SUSAR	Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen (suspected unexpected serious adverse reactions)
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UACR	urine albumin-creatinine ratio
UACR	Urinäres Albumin Kreatinin Verhältnis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analog Scale
VDI	Vaskulitis Damage Index
WBC	Weißer Blutkörperchen
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Avacopan (Tavneos®) wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit Granulomatose mit schwerer aktiver Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA). Die zugrundeliegende Erkrankung, die ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV), ist eine seltene systemische Gefäßentzündung, hervorgerufen durch eine Autoimmunreaktion, und zeichnet sich durch die Entzündung kleiner Blutgefäße und Blutkapillaren ohne Ablagerungen von Immunkomplexen aus (1). Auto-Antikörper binden dabei körpereigene Oberflächenproteine auf neutrophilen Granulozyten (ANCA = Anti-neutrophil cytoplasmic antibody). Abhängig davon, welche Oberflächenproteine von den Antikörpern erkannt werden und ob sich Granulome in der Lunge bilden, wird AAV als GPA (vormals Wegener'sche Granulomatose: Antikörper gegen das Proteinase 3, PR3), MPA (Antikörper gegen das Protein Myeloperoxidase, MPO) oder eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, vormals Churg-Strauss Syndrom: Oberflächenproteine auf eosinophilen Granulozyten) klassifiziert (1, 2). Die GPA wird von der MPA diagnostisch außerdem durch die Bildung von Granulomen (entzündungsbedingte, knotenartige Gewebeneubildungen) abgegrenzt, die in der MPA fehlen (3). Molekular werden GPA und MPA differentialdiagnostisch weiterhin anhand der Antikörperaffinität (anti-PR3 oder anti-MPO) unterschieden.

AAV verläuft rasch progredient und kann in kurzer Zeit zu schweren Organschäden führen. Allerdings wird die Krankheit häufig erst im späteren Krankheitsstadium diagnostiziert, wenn sich die Organschädigungen manifestiert haben, da die Schädigung oft viele Organe gleichzeitig betrifft und dadurch eine Diagnose erschwert wird. Die Ausprägungen der Symptome sind nicht einheitlich, sondern individuell unterschiedlich. AAV-Erkrankte leiden 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 HNO-Manifestation (2 %-30 %) und anderen Symptomen wie zum Beispiel einer Venenthrombose (7 %-8 %) (2, 3). AAV ist eine chronische Krankheit und tritt in unregelmäßigen Schüben auf, Auslöser dieser Schübe sind nicht näher bekannt. Schon der erste Schub kann nephrotoxische Auswirkungen haben und zu einem Nierenversagen führen.

Avacopan (Tavneos®) ist in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avacopan (Tavneos®) wurden die Ergebnisse der Studien ADVOCATE und CLEAR vorgelegt. Hierbei handelt es sich um randomisierte, kontrollierte und verblindete Studien im double dummy Design.

Datenquellen

Um das Ausmaß des Zusatznutzens der Therapie mit Avacopan (Tavneos®) darzulegen, werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudien dargestellt.

Um für die Erkrankung GPA und MPA und die Bewertung des Zusatznutzens der Therapie mit Avacopan (Tavneos®) jegliche verfügbare Evidenz heranzuziehen, erfolgte in Ergänzung zur Übersicht der Studien des pharmazeutischen Unternehmers jeweils eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Avacopan (Tavneos®) in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Zudem wurde jeweils eine umfassende Recherche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) sowie im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Es erfolgte eine detaillierte Prüfung aller als relevant für eine Nutzenbewertung identifizierten Studien.

Als Datenquellen für das Nutzendossier wurden die Studienprotokolle und vollständigen Studienberichte der Studien ADVOCATE und CLEAR herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Therapie mit Avacopan (Tavneos®)

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A0: Dublette	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
A1: Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)	Andere Patientenpopulation
A2: Prüfintervention	<ul style="list-style-type: none"> Orale Vergabe von 30 mg Avacopan zweimal täglich (mindestens ein Patient erhielt im Verlauf der Studiendauer eine Behandlung mit Avacopan nach der aktuell gültigen Fachinformation) in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid 	Andere Prüfintervention, kein Patient erhielt im Verlauf der Studiendauer eine Behandlung mit Avacopan nach der aktuell gültigen Fachinformation
A3: Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> Best Supportive Care 	Nicht BSC
A4: Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit 	
A5: Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien mit Avacopan (Tavneos®) und mindestens 15 Patienten je Behandlungsarm	Tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, nicht-interventionelle Untersuchungen, Expanded Access Studies (Compassionate Use-Programme), nicht systematische Reviews
A6: Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> • Studiendauer von mindestens 12 Wochen 	Studiendauer von weniger als 12 Wochen
A7: Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Andere Sprachen
A8: Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister nicht verfügbar (z.B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Brief, Editorial), Review
<p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens 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 müssen nicht erbracht werden.</p>		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials der randomisierten kontrollierten Studien ADVOCATE und CLEAR wurden die vom G-BA in der Verfahrensordnung genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt. Es wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wenn das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig und das Verzerrungspotenzial des jeweiligen Endpunktes ebenfalls als „niedrig“ eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial des jeweiligen Endpunktes insgesamt als „niedrig“ eingestuft. Falls die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

Bei der ADVOCATE-Studie und bei der CLEAR-Studie handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelblinde Studien. Randomisierung und Verblindung wurden mittels IRT System in der ADVOCATE-Studie und mittels IVRS/IWRS in der CLEAR-Studie durchgeführt. Dabei wurde ein Minimalisierungs-Algorithmus genutzt. Patienten, behandelnde

Personen sowie die Sponsoren der Studie und sonstiges Studien-Personal waren verblindet. Der Randomierungscode war diesen Personen unbekannt. Von der Verblindung ausgenommen war das Laborpersonal; Ergebnisse und Daten, die die Verblindung potenziell gefährden könnten, wurden allerdings keiner der verblindeten Gruppen zugänglich gemacht. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Ein potenziell verzerrender Faktor könnte durch individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes für die Begleitmedikation entstehen. Abschließend wird das Verzerrungspotential beider Studien als niedrig eingestuft.

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte für die randomisierten, kontrollierten Studien ADVOCATE und CLEAR anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Quelle).

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-2: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avacopan (Tavneos®)

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ADVOCATE-Studie	CLEAR-Studie
Mortalität	-	-	-	-
Morbidität	Therapieansprechen	BVAS	X	X
	Anhaltende Remission	BVAS	X	-
	Frühe Remission	BVAS	X	-
	Rezidive		X	-
	GTI	Worsening und Improvement Score	X	-
	Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden		X	X
	Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis		X	X
	Nierenfunktion	eGFR	X	X
	Albuminurie	UACR	X	X
	Entzündungsaktivität der Niere	MCP-1	X	X
	Organschäden	VDI	X	X
	ANCA-Status		X	X
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EQ-5D-5L (VAS und Index Score)	X	X

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ADVOCATE-Studie	CLEAR-Studie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Allgemeine Lebensqualität	SF-36	X	X
Allgemeine Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	UE	X	X
		SUE	X	X
		UE nach Kausalität	X	X

Tabelle 4-2 stellt eine Übersicht über alle im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCTs mit Avacopan (Tavneos®) dar. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avacopan zur Behandlung von schwerer aktiver GPA und MPA bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid wurden somit folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien als Gesamtmortalität im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht.

Morbidität

- Therapieansprechen
- Anhaltende Remission
- Frühe Remission
- Rezidive
- GTI
- Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden
- Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis
- Nierenfunktion
- Albuminurie
- Entzündungsaktivität der Niere
- Organschäden
- ANCA-Status
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L)

Lebensqualität

- Allgemeine Lebensqualität (SF-36)

Sicherheit

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach Kausalität

Sensitivitätsstudien

Bei der ADVOCATE-Studie basiert die erste Sensitivitätsanalyse auf der unstratifizierten Analyse, die das Therapieansprechen und die anhaltende Remission für die ITT-Population ermittelt. Für die unstratifizierte Analyse wurden die Wald-Konfidenzgrenzen für den Unterschied herangezogen. Die zweite Sensitivitätsanalyse basiert auf der stratifizierten Analyse und schließt die Patienten aus, die eine hohe Dosis nicht-studienbegleitender Glukokortikoide innerhalb der ersten 26 Wochen oder von Woche 26 bis 52 bekommen haben.

Darüber hinaus werden die Ergebnisse des Therapieansprechens und der anhaltenden Remission in Abhängigkeit der Stratifizierungsvariablen wie AAV Status (neu diagnostizierte oder rezidierte AAV), AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)) dargestellt. Zweiseitige 95% Konfidenzintervalle werden für die Differenz Avacopan minus Prednison unter Verwendung der Wald-Methode ermittelt.

Als Sensitivitätsanalysen wurden in der CLEAR-Studie eine MMRM-Analyse und eine ANCOVA durchgeführt. In der MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen sowie der Baseline-Wert als Kovariate. Bei der ANCOVA wurden die Kovarianten Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert genutzt. In beiden Analysen wurde der Least-Square Mittelwert der Differenz zwischen den Veränderungen zur Baseline in den verschiedenen Gruppen errechnet und gemeinsam mit dem 95 %-igen Konfidenzintervall und dem p-Wert berichtet.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In diesem Dossier werden die a priori definierten Subgruppenanalysen für die Studie ADVOCATE dargestellt, die mindestens 10 Patienten pro Subgruppe umfassen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen der a priori geplanten Subgruppenanalysen der CLEAR-Studie werden diese Subgruppen nicht dargestellt.

Für die beiden primären Endpunkte Therapieansprechen und anhaltende Remission wurden in der ADVOCATE-Studie 41 Subgruppen insgesamt a priori definiert. Für die sekundären Endpunkte wurden 16 verschiedene Subgruppenanalysen erhoben.

Meta-Analysen und indirekte Vergleiche

Aufgrund der Heterogenität der klinischen Studien ADVOCATE und CLEAR ist eine sinnvolle Durchführung von Metaanalysen nicht möglich. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Übersicht der im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Avacopan

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ADVOCATE-Studie	CLEAR-Studie
Mortalität	-	-	-	-
Morbidität	Therapieansprechen	BVAS	X	X
	Anhaltende Remission	BVAS	X	-
	Frühe Remission	BVAS	X	-
	Rezidive		X	-
	GTI	Worsening und Improvement Score	X	-
	Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden		X	X
	Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis		X	X
	Nierenfunktion	eGFR	X	X
	Albuminurie	UACR	X	X
	Entzündungsaktivität der Niere	MCP-1	X	X
	Organschäden	VDI	X	X
	ANCA-Status		X	X
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EQ-5D-5L (VAS- und Index-Wert)	X	X
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Allgemeine Lebensqualität	SF-36	X	X
Allgemeine Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	UE	X	X
		SUE	X	X
		UE nach Kausalität	X	X

Morbidität*Therapieansprechen*

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Therapieansprechen in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^c				
Stratifizierte Analyse^d				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	115 (70,1)	120 (72,3)	-	
95 %-KI ^e	62,5; 77,0	64,8; 78,9	-	
Unterschied (%)	-	-	2,2	
p-Wert (non-Inferiorität) ^f	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^g	-	-	0,2387	
Unstratifizierte Analyse				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	115 (70,1)	120 (72,3)	-	
95 %-KI ^e	62,5; 77,0	64,8; 78,9	-	
Unterschied (%)	-	-	2,2	
p-Wert (non-Inferiorität) ^f	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^g	-	-	0,3318	
OR ^h	-	-	1,1106	
OR 95 %-KI	-	-	0,6909; 1,7854	
RR	-	-	1,0308	
RR 95 %-KI	-	-	0,8990; 1,1819	
RD	-	-	0,0217	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0821; 0,1254	
Sensitivitätsanalyseⁱ				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
N	139	132	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	113 (81,3)	110 (83,3)	-	
95 %-KI ^f	73,8; 87,4	75,9; 89,3	-	
Unterschied (%)	-	-	2	
p-Wert (non-Inferiorität) ^f	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^g	-	-	0,2128	
OR ^h	-	-	1,1466	
OR 95 %-KI	-	-	0,6169; 2,1314	
RR	-	-	1,0250	
RR 95 %-KI	-	-	0,9183; 1,1441	
RD	-	-	0,0204	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0778; 0,1186	
Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: Begleitmedikation Rituximab				
N	107	107	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	81 (75,7)	83 (77,6)	-	
95 %-KI ^e	66,5; 83,5	68,5; 85,1	-	
Unterschied (%)	-	-	1,9	
95 %-KI	-	-	-9,5; 13,2	
p-Wert ^k	-	-	0,8717	
OR ^h	-	-	1,1082	
OR 95 %-KI	-	-	0,5911; 2,0774	
RR	-	-	1,0245	
RR 95 %-KI	-	-	0,8843; 1,1870	
RD	-	-	0,0187	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1040; 0,1414	
Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: Begleitmedikation Cyclophosphamid				
N	57	59	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	34 (59,6)	37 (62,7)	-	
95 %-KI ^e	45,8; 72,4	49,1; 75,0	-	
Unterschied (%)	-	-	3,1	
95 %-KI	-	-	-14,7; 20,8	
p-Wert ^k	-	-	0,8825	
OR ^h	-	-	1,1353	
OR 95 %-KI	-	-	0,5415 2,3801	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
RR	-	-	1,0504	
RR 95 %-KI	-	-	0,7883; 1,3997	
RD	-	-	0,0306	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1640; 0,2252	
Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: PR3 ANCA				
N	70	72	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	50 (71,4)	51 (70,8)	-	
95 %-KI ^e	59,4; 81,6	58,9; 81,0	-	
Unterschied (%)	-	-	-0,6	
95 %-KI	-	-	-15,5; 14,3	
p-Wert ^k	-	-	1,0000	
OR ^h	-	-	0,9724	
OR 95 %-KI	-	-	0,4739; 1,9953	
RR	-	-	0,9917	
RR 95 %-KI	-	-	0,8056; 1,2207	
RD	-	-	-0,0060	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1691; 0,1572	
Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: MPO ANCA				
N	94	94	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	65 (69,1)	69 (73,4)	-	
95 %-KI ^e	58,8; 78,3	63,3; 82,0	-	
Unterschied (%)	-	-	4,3	
95 %-KI	-	-	-8,7; 17,2	
p-Wert ^k	-	-	0,6287	
OR ^h	-	-	1,2275	
OR 95 %-KI	-	-	0,6549; 2,3009	
RR	-	-	1,0611	
RR 95 %-KI	-	-	0,8857; 1,2711	
RD	-	-	0,0426	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0973; 0,1824	
Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: AAV neu diagnostiziert				
N	114	115	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	76 (66,7)	76 (66,1)	-	
95 %-KI ^e	57,2; 75,2	56,7; 74,7	-	
Unterschied (%)	-	-	-0,6	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
95 %-KI	-	-	-12,8; 11,7	
p-Wert ^k	-	-	1,0000	
OR ^h	-	-	0,9747	
OR 95 %-KI	-	-	0,5649; 1,6816	
RR	-	-	0,9913	
RR 95 %-KI	-	-	0,8253; 1,1908	
RD	-	-	-0,0058	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1369; 0,1253	
Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: AAV Rezidiv				
N	50	51	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	39 (78,0)	44 (86,3)	-	
95 %-KI ^e	64,0; 88,5	73,7; 94,3	-	
Unterschied (%)	-	-	8,3	
95 %-KI	-	-	-6,6; 23,1	
p-Wert ^k	-	-	0,4086	
OR ^h	-	-	1,7274	
OR 95 %-KI	-	-	0,6262; 4,7656	
RR	-	-	1,1047	
RR 95 %-KI	-	-	0,9214; 1,3245	
RD	-	-	0,0827	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0857; 0,2512	
CLEAR-Studie				
Reduktion BVAS um 50 %^l				
N	20	21	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	14 (70)	17 (81)	-	
Unterschied in Prozent	-	11,0	-	
95 %-KI	-	-	-11,0; 32,9	
p-Wert (non-Inferiorität) ^m	-	-	0,0102	
p-Wert (Superiorität) ⁿ	-	-	0,2061	
Erreichen des BVAS von Null				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
N	20	21	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	8 (40)	7 (33,3)	-	
Unterschied in Prozent	-	-6,7	-	
95 %-KI	-	-	-31,4; 18,1	
p-Wert (non-Inferiorität) ^m	-	-	0,1875	
p-Wert (Superiorität) ⁿ	-	-	0,6713	
BVAS-Wert zur Baseline^o				
N	20	21	-	-
n (%)	20 (100)	21 (100)	-	
MW	13,6	13,6	-	
SD	6,08	6,46	-	
Min	3	1	-	
Median	13,5	13,0	-	
Max	29	28	-	
Prozentuale Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^o				
N	20	21	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	19 (95)	19 (90,5)	-	
MW	-56,45	-73,01	-	
SD	62,100	29,464	-	
Min	-100,0	-100,0	-	
Median	-87,50	-71,643	-	
Max	100,0	-40,0	-	
p-Wert (MMRM-Analyse) ^p	-	-	0,1893	
LS-MW (MMRM-Analyse) ^p	-	-	-15,91	
95 %-KI (MMRM-Analyse) ^p	-	-	-39,75; 7,93	
p-Wert (ANCOVA) ^q	-	-	0,2309	
LS-MW (ANCOVA) ^q	-	-	-16,66	
95 %-KI (ANCOVA) ^q	-	-	-44,24; 10,92	
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; BVAS:				

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; ANCOVA: Analysis of Covariance</p> <p>^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und 60 mg Prednison; in der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo.</p> <p>^c In der ADVOCATE-Studie war Therapiesprechen definiert als Remission der Erkrankung auf der Basis einer BVAS-Bewertung im Gesamtscore von null Punkten und der Tatsache, dass keine Glukokortikoid-Behandlung zur Behandlung von AAV während des 4-Wochen-Zeitraums vor und einschließlich der Woche 26 erfolgte.</p> <p>^d Die Stratifizierungsfaktoren beruhen auf den Variablen, die zur Randomisierung herangezogen wurden. Es handelt sich um den AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), den AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).</p> <p>^e Die Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle beruht auf der Clopper und Pearson-Methode.</p> <p>^f Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als -0,20 ist (d.h. $p < 0,05$ für den Nicht-Unterlegenheits-Test) und die Remissionsrate der Avacopan-Gruppe in Woche 26 mindestens 40 % beträgt, wird die Avacopan-Gruppe als nicht unterlegen gegenüber der Prednison-Gruppe erachtet.</p> <p>^g Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als 0,0 ist (d. h. $p < 0,05$ für den Überlegenheitstest), wird die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe als überlegen angesehen.</p> <p>^h Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten.</p> <p>ⁱ Bei dieser Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten, die innerhalb der ersten 26 Wochen der Studie mehr als 1460 mg Prednisonäquivalent einnahmen, aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>^j Die Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle beruht auf der Wald-Methode.</p> <p>^k Die p-Werte sind zweiseitig und werden aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet.</p> <p>^l Das Therapieansprechen wurde definiert als ein um mindestens 50 % verringerter BVAS-Wert im Vergleich zur Baseline. Zudem durfte der Patient keine Verschlechterung in jeglichem Körpersystem-Subscore aufweisen.</p> <p>^m Wenn die untere Schranke des 1-seitigen 95 %-Konfidenzintervalls für die Differenz (Avacopan minus Kontrollgruppe) größer als -0,20 ist, wird die Avacopan-Gruppe als nicht unterlegen gegenüber der Placebo-Gruppe angesehen.</p> <p>ⁿ Wenn die untere Schranke größer als 0,0 ist, wird die jeweilige Avacopan-Gruppe als der Placebo-Gruppe beim Erreichen des Therapieansprechens überlegen angesehen.</p> <p>^o Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>^p In der MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate.</p> <p>^q Bei der ANCOVA wurden die Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate genutzt.</p>				

Sowohl in der stratifizierten als auch in der unstratifizierten Analyse war das Therapieansprechen der Patienten der ADVOCATE-Studie in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit einer Remission zu Studienwoche 26 lag bei 115/164 Patienten (70,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 120/166 Patienten (72,3 %) der Avacopan-Gruppe. Avacopan war Prednison statistisch nicht unterlegen ($p_{\text{inf}} < 0,0001$). In der Sensitivitätsstudie, in der Patienten mit einer Dosis von mehr als 1460 mg Prednisonäquivalent ausgeschlossen wurden, wurden diese Ergebnisse bestätigt, wobei die Anzahl an Patienten mit einer Remission in beiden Behandlungsarmen höher lag.

In Abhängigkeit aller untersuchten Stratifizierungsfaktoren lag kein Unterschied zwischen Prednison und Avacopan hinsichtlich des Therapieansprechens vor. Die Anzahl der Patienten, die eine Remission zu Woche 26 erlebten, war zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar, es lagen keine signifikanten Unterschiede vor. Während der AAV Status PR3-ANCA bzw. MPO-ANCA ebenfalls zu vergleichbaren Ergebnissen führte, hatten die Begleitmedikation und der AAV Status auf das Ausmaß des Therapieansprechens einen Effekt: Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden (83/107 Avacopan Patienten bzw. 77,6 %), und Patienten mit einem Rezidiv (44/51 Avacopan Patienten bzw. 86,3 %) erreichten anteilig höher eine Remission als Patienten, die Cyclophosphamid erhielten (37/59 Avacopan Patienten bzw. 62,7 %), oder neu diagnostiziert waren (76/115 Avacopan Patienten bzw. 66,1 %).

In der CLEAR-Studie wurde das Therapieansprechen über zwei verschiedene Methoden bewertet. Im Vergleich zur Prednison-Gruppe (14/20 Patienten (70 %)) wurden unter der Therapie mit Avacopan mehr Patienten ermittelt, deren BVAS sich im Vergleich zur Baseline um 50 % reduziert hatte (17/21 Patienten (81 %)). Im Vergleich zur Prednison-Gruppe war der prozentuale Unterschied der BVAS-Reduktion um 50 % mit 11 % (90 %-KI = [-11,0; 32,9]; $p_{\text{non-Inferiorität}} = 0,0102$) statistisch signifikant. Generell erreichten die Patienten der CLEAR-Studie eher eine Reduktion des BVAS um 50 % als einen BVAS von Null. Bei dieser Betrachtung lagen zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. In der Responderanalyse reduzierte sich der BVAS-Wert im Schnitt an Studientag 85 im Vergleich zur Baseline in der Prednison-Gruppe bei 19/20 Patienten um -56,45 % (SD = 62,1) und bei von 19/21 Patienten der Avacopan-Gruppe um -73,01 % (SD = 29,46). Sowohl eine MMRM- als auch eine Sensitivitätsanalyse (ANCOVA) konnten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede nachweisen.

Trotz der unter Avacopan beobachteten Verbesserung des Therapieansprechens konnte im Vergleich zur Prednison-Behandlung kein Zusatznutzen von Avacopan im Endpunkt Therapieansprechens abgeleitet werden.

Anhaltende Remission

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt anhaltende Remission in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^b				
Stratifizierte Analyse^c				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	90 (54,9)	109 (65,7)	-	
95 %-KI ^d	46,9; 62,6	57,9; 72,8		
Unterschied (%)	-	-	10,8	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
p-Wert (non-Inferiorität) ^e	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^f	-	-	0,0066	
Unstratifizierte Analyse				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	90 (54,9)	109 (65,7)	-	
95 %-KI ^d	46,9; 62,6	57,9; 72,8	-	
Unterschied (%)	-	-	10,8	
p-Wert (non-Inferiorität) ^e	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^f	-	-	0,0220	
OR ^g	-	-	1,5677	
OR 95 %-KI	-	-	1,0070; 2,4405	
RR	-	-	1,1954	
RR 95 %-KI	-	-	1,0021; 1,4260	
RD	-	-	0,1078	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0032; 0,2189	
Sensitivitätsanalyse^h				
N	119	138	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	86 (72,3)	104 (75,4)	-	
95 %-KI ⁱ	63,3; 80,1	67,3; 82,3	-	
Unterschied (%)	-	-	3,1	
p-Wert (non-Inferiorität) ^e	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^f	-	-	0,1772	
OR ^g	-	-	1,1731	
OR 95 %-KI	-	-	0,6739; 2,0419	
RR	-	-	1,0424	
RR 95 %-KI	-	-	0,9009; 1,2061	
RD	-	-	0,0309	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0848; 0,1466	
Patienten mit BVAS = 0 zu Studienwoche 26 und 52				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	114 (69,5)	130 (78,3)	-	
95 %-KI ^d	61,9; 76,5	71,3; 84,3	-	
Unterschied (%)	-	-	8,8	
p-Wert (non-Inferiorität) ^e	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^f	-	-	0,0223	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
OR ^g	-	-	1,5769	
OR 95 %-KI	-	-	0,9619; 2,5850	
RR	-	-	1,1260	
RR 95 %-KI	-	-	0,9901; 1,2807	
RD	-	-	0,0880	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0124; 0,1884	
Begleitmedikation Rituximab				
N	107	107	-	Geringer Zusatznutzen
n (%)	60 (56,1)	76 (71,0)	-	
95 %-KI ^d	46,1; 65,7	61,5; 79,4	-	
Unterschied (%)	-	-	15	
95 %-KI	-	-	2,2; 27,7	
p-Wert ^j	-	-	0,0331	
OR ^g	-	-	1,9067	
OR 95 %-KI	-	-	1,0863; 3,3468	
RR	-	-	1,2645	
RR 95 %-KI	-	-	1,0295; 1,5530	
RD	-	-	0,1495	
RD 95 %-KI	-	-	0,0128; 0,2863	
Begleitmedikation Cyclophosphamid				
N	57	59	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	30 (52,6)	33 (55,9)	-	
95 %-KI ^d	39,0; 66,0	42,4; 68,8	-	
Unterschied (%)	-	-	3,3	
95 %-KI	-	-	-14,8; 21,4	
p-Wert ^j	-	-	0,8647	
OR ^g	-	-	1,1398	
OR 95 %-KI	-	-	0,5522; 2,3528	
RR	-	-	1,0614	
RR 95 %-KI	-	-	0,7627; 1,4772	
RD	-	-	0,0330	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1655; 0,2315	
PR3 ANCA				
N	70	72	-	Kein Zusatznutzen
n (%)	40 (57,1)	43 (59,7)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
95 %-KI ^d	44,7; 68,9	47,5; 71,1	-	belegbar
Unterschied (%)	-	-	2,6	
95 %-KI	-	-	-13,6; 18,8	
p-Wert ^f	-	-	0,8875	
OR ^g	-	-	1,1105	
OR 95 %-KI	-	-	0,5723; 2,1546	
RR	-	-	1,0444	
RR 95 %-KI	-	-	0,7932; 1,3752	
RD	-	-	0,0258	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1504; 0,2020	
MPO ANCA				
N	94	94	-	Geringer Zusatznutzen
n (%)	50 (53,2)	66 (70,2)	-	
95 %-KI ^d	42,6; 63,6	59,9; 79,2	-	
Unterschied (%)	-	-	17	
95 %-KI	-	-	3,3; 30,7	
p-Wert ^f	-	-	0,0244	
OR ^g	-	-	2,0561	
OR 95 %-KI	-	-	1,1332; 3,7307	
RR	-	-	1,3168	
RR 95 %-KI	-	-	1,0471; 1,6560	
RD	-	-	0,1702	
RD 95 %-KI	-	-	0,0227; 0,3177	
AAV neu diagnostiziert				
N	114	115	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	66 (57,9)	70 (60,9)	-	
95 %-KI ^d	48,3; 67,1	51,3; 69,8	-	
Unterschied (%)	-	-	3	
95 %-KI	-	-	-9,7; 15,7	
p-Wert ^f	-	-	0,7461	
OR ^g	-	-	1,1301	
OR 95 %-KI	-	-	0,6683; 1,9108	
RR	-	-	1,0510	
RR 95 %-KI	-	-	0,8492; 1,3007	
RD	-	-	0,0297	

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
RD 95 %-KI	-	-	-0,1061; 0,1656	
AAV Rezidiv				
N	50	51	-	Beträchtlicher Zusatznutzen
n (%)	24 (48,0)	39 (76,5)	-	
95 %-KI ^d	33,7; 62,6	62,5; 87,2	-	
Unterschied (%)	-	-	28,5	
95 %-KI	-	-	10,4; 46,6	
p-Wert ^f	-	-	0,0060	
OR ^g	-	-	3,4180	
OR 95 %-KI	-	-	1,4749; 7,9207	
RR	-	-	1,5809	
RR 95 %-KI	-	-	1,1462; 2,1805	
RD	-	-	0,2847	
RD 95 %-KI	-	-	0,0840; 0,4854	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio</p> <p>^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Anteil der Patienten, die eine anhaltende Krankheitsremission in Woche 52 erreichen, ist definiert als Remission in Woche 26 ohne Rückfall in Woche 52 (basierend auf einem BVAS-Gesamtscore von null Punkten und keine Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung von AAV innerhalb von vier Wochen vor Woche 26 und vor Woche 52).</p> <p>^c Die Stratifizierungsfaktoren beruhen auf den Variablen, die zur Randomisierung herangezogen wurden. Es handelt sich um den AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), den AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).</p> <p>^d Die Berechnung der Konfidenzintervalle beruht auf der Clopper-Pearson Methode.</p> <p>^e Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als -0,20 ist (d.h. $p < 0,05$ für den Nicht-Unterlegenheits-Test) und die Remissionsrate der Avacopan-Gruppe in Woche 26 mindestens 40 % beträgt, wird die Avacopan-Gruppe als nicht unterlegen gegenüber der Prednison-Gruppe erachtet.</p> <p>^f Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als 0,0 ist (d. h. $p < 0,05$ für den Überlegenheitstest), wird die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe als überlegen angesehen.</p> <p>^g Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten.</p> <p>^h Die Sensitivitätsanalyse basiert auf der stratifizierten Analyse und schließt die Patienten aus, die eine Dosis von 560 mg Prednisonäquivalent in Form nicht-studienbegleitender Glukokortikoide von Woche 26 bis Woche 52 bekommen haben.</p> <p>ⁱ Die Berechnung der Konfidenzintervalle beruht auf der Wald-Methode.</p> <p>^j Die p-Werte sind zweiseitig und werden aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet.</p>				

In der ADVOCATE-Studie mussten die Patienten sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu Studienwoche 52 einen BVAS-Gesamtscore von null Punkten vorweisen, um per Definition eine anhaltende Remission vorliegen zu haben. Es zeigte sich, dass die Patienten unter der Behandlung mit Avacopan häufiger eine anhaltende Remission erreichten als Patienten, die mit Prednison behandelt wurden. In der unstratifizierten Analyse beispielsweise lag bei 90/160 Patienten (54,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 109/166 Patienten (65,7 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission vor. In der stratifizierten, unstratifizierten und in der Responderanalyse war der Behandlungsvorteil von Avacopan statistisch signifikant (stratifizierte Analyse: $p_{\text{sup}} = 0,0066$; unstratifizierte Analyse: $RR = 1,194$; RR 95 %-KI = [1,0021; 1,4260]; $p_{\text{sup}} = 0,0220$; Responderanalyse: $p_{\text{sup}} = 0,0223$). Bei der Sensitivitätsanalyse, bei der Patienten mit hoch-dosiertem Prednisonäquivalent ausgeschlossen worden waren, war Avacopan Prednison statistisch nicht unterlegen ($p_{\text{inf}} < 0,0001$). Außerdem wurde gezeigt, dass unter Avacopan-Behandlung statistisch signifikant mehr Patienten zu Studienwoche 26 und 52 einen BVAS-Gesamtscore von null Punkten vorwiesen ($RR = 1,1260$; RR 95 %-KI: [0,9901; 1,2807]; $p_{\text{sup}} = 0,0223$). Damit wurde belegt, dass Avacopan im Vergleich zu Prednison deutlich die anhaltende Remission der Patienten erhöht.

In Abhängigkeit der Stratifizierungsfaktoren zeigte sich sowohl bei den Patienten nach Begleitmedikation, bei den Patienten nach AAV Typ und AAV Status, dass die Patienten anteilig mehr unter der Avacopan-Behandlung eine anhaltende Remission erreichten als unter der Behandlung mit Prednison. Während bei Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation, bei PR3-Patienten und Patienten mit neuer AAV Diagnose der Behandlungsunterschied zwischen Avacopan und Prednison nicht statistisch signifikant war, haben insbesondere Patienten mit der Begleitmedikation Rituximab, MPO-Patienten und Patienten mit einem AAV Rezidiv signifikant häufiger unter Avacopan eine anhaltende Remission erreicht. Bei Patienten mit der Begleitmedikation Rituximab betrug der Behandlungsunterschied 15 % zugunsten Avacopans ($RR = 1,2645$; RR 95 %-KI = [1,0925; 1,5530]; $p = 0,0331$), bei MPO-Patienten 17 % zugunsten Avacopans ($RR = 1,3168$; RR 95 %-KI = [1,0471; 1,6560]; $p = 0,0244$) und bei Patienten mit einem AAV Rezidiv 28,5 % zugunsten Avacopans ($RR = 1,5809$; RR 95 %-KI = [1,1462; 2,1805]; $p = 0,0060$).

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

Frühe Remission

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt frühe Remission in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^b				
Stratifizierte Analyse^c				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	113 (68,9)	104 (62,7)	-	
95 %-KI ^d	61,2; 75,9	54,8; 70,0		
Unterschied (%)	-	-	-6,3	
p-Wert (Superiorität)	-	-	0,8695	
OR ^e	-	-	0,7587	
OR 95 %-KI	-	-	0,4815; 1,1953	
RR	-	-	0,9096	
RR 95 %-KI	-	-	0,7786; 1,0627	
RD	-	-	-0,0625	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1707; 0,0457	
Sensitivitätsanalyse^f				
N	156	149	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	112 (71,8)	96 (64,4)	-	
95 %-KI ^g	64,0; 78,7	56,2; 72,1	-	
Unterschied (%)	-	-	-7,4	
p-Wert (Superiorität)	-	-	0,9	
OR ^e	-	-	0,7135	
OR 95 %-KI	-	-	0,4407; 1,1551	
RR	-	-	0,8979	
RR 95 %-KI	-	-	0,7698; 1,0474	
RD	-	-	-0,0737	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1846; 0,0373	
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall;; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b Um eine frühe Remission zu erreichen, musste bei den Patienten zu Studienwoche 4 ein BVAS Gesamtscore von null Punkten vorliegen. Dies war unabhängig von der Vergabe von Glukokortikoiden.				
^c Die Stratifizierungsfaktoren beruhen auf den Variablen, die zur Randomisierung herangezogen wurden. Es handelt sich um den AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), den AAV Typ (Anti-PR3 oder				

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).				
^d Die 95 %-Konfidenzintervalle beruhen auf der Clopper-Pearson-Methode.				
^e Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten.				
^f Die Sensitivitätsanalyse basiert auf der stratifizierten Analyse und schließt die Patienten aus, die eine Dosis von mehr als 900 mg Prednisonäquivalent in Form nicht-studienbegleitender Glukokortikoide innerhalb der ersten vier Studienwochen bekommen haben.				
^g Die 95 %-Konfidenzintervalle beruhen auf der Wald-Methode.				

In der ADVOCATE-Studie haben 113/164 Patienten (68,9 %) der Prednison-Gruppe und 104/166 Patienten (62,7 %) der Avacopan-Gruppe zu Studienwoche 4 eine frühe Remission erreicht. Wurden bei der Sensitivitätsstudie Patienten ausgeschlossen, die nicht-studienbegleitende Glukokortikoide verabreicht bekommen haben, fiel der Anteil an Patienten mit einer frühen Remission höher aus. Hier wurden bei 112/156 Patienten (71,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 96/149 Patienten (64,4 %) der Avacopan-Gruppe eine frühe Remission dokumentiert. Auch wenn numerisch betrachtet der Anteil an Patienten mit einer frühen Remission im Prednison-Arm größer war, so waren die Behandlungsunterschiede nicht statistisch signifikant. Somit war die Wirkung Avacopans hinsichtlich der frühen Remission mit der von Prednison vergleichbar.

Damit ist im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit einer frühen Remission ein Zusatznutzen von Avacopan im Vergleich zu Prednison nicht belegt.

Rezidive

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Rezidive in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^b				
Zu Studienwoche 26				
N	115	120	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	14 (12,2)	9 (7,5)	-	
95 %-KI ^c	6,8; 19,6	3,5; 13,8	-	
Unterschied (%)	-	-	-4,7	
p-Wert (Superiorität) ^d	-	-	0,081	
OR ^e	-	-	0,5964	
OR 95 %-KI	-	-	0,2521; 1,4111	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
RR	-	-	0,6280		
RR 95 %-KI	-	-	0,2887; 1,3662		
RD	-	-	-0,0467		
RD 95 %-KI	-	-	-0,1314; 0,0379		
Die Zeit bis zum Rezidiv ab dem ersten Zeitpunkt, an dem ein BVAS-Gesamtscore von 0 erreicht wurde					
N, Anzahl an Patienten, die BVAS = 0 erreichten	157	158	-	Beträchtlicher Zusatznutzen	
n (%), Anzahl der Patienten, die nach Erreichen von BVAS = 0 ein Rezidiv erlitten	33 (21,0)	16 (10,1)	-		
Anzahl an zensierten Patienten, n (%)	124 (79,0)	142 (89,9)	-		
Kaplan-Meier Schätzung (Tage)^f					
25. Perzentil	n.b.	n.b.	-		
Median	n.b.	n.b.	-		
95 %-KI vom Median	n.b.	n.b.	-		
75. Perzentil	n.b.	n.b.	-		
Behandlungsunterschied^g					
Hazard Ratio	-	-	0,461		
95 %-KI vom Hazard Ratio	-	-	0,254; 0,838		
p-Wert ^h	-	-	0,0091		
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Ein Rezidiv wurde vom AC beurteilt und ist definiert als aktive Erkrankung, die: (a) einen oder mehrere Hauptpunkte im BVAS umfasst, (b) drei oder mehr geringfügige Punkte im BVAS aufweist oder (c) ein oder zwei geringfügige Punkte im BVAS zeigt, die bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen erfasst wurden. Als Voraussetzung musste zunächst bei den Patienten eine Remission zu Studienwoche 26 gemäß Definition</p>					

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
des Therapieansprechens vorgelegen haben. Alternativ wurde eine Remission mit einem BVAS-Gesamtscore von null Punkten zu einem beliebigen Zeitpunkt erachtet.				
^c Die 95 %-Konfidenzintervalle beruhen auf der Clopper-Pearson-Methode.				
^d Der p-Wert (Superiorität) ist einseitig.				
^e Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten.				
^f Die Zeit bis zum Rückfall wurde bei Patienten, die in Woche 26 eine Remission erreicht haben, mittels Kaplan Meier-Methode bestimmt				
^g Die Behandlungsunterschiede wurden mittels Log-Rank-Tests analysiert.				
^h Die p-Werte sind zweiseitig und wurden aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet.				

In der ADVOCATE-Studie erlitten mehr Patienten unter der Therapie mit Prednison ein Rezidiv als unter der Therapie mit Avacopan, nachdem sie zuvor eine Remission erreicht hatten. So wurde bei 114/115 Patienten (12,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/120 Patienten (7,5 %) ein Rezidiv nach erfolgreichem Therapieansprechen zu Studienwoche 26 festgestellt. Dieser Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans war knapp statistisch nicht signifikant. Bei der explorativen Analyse der Zeit bis zum Rezidiv wurden in der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant weniger Rezidive nach vorliegender Remission gemeldet (Hazard Ratio = 0,461; 95 %-KI = [0,254; 0,838]; p = 0,009). Somit konnte gezeigt werden, dass Avacopan die Patienten deutlich besser vor Rezidiven schützt als Prednison.

Für den Endpunkt Rezidive konnte unter der Behandlung mit Avacopan eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu Prednison erzielt werden, sodass ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird. In der CLEAR-Studie wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Glukokortikoidtoxizität

Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Glukokortikoidtoxizität in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^b				
GTI: Worsening Score^c zu Woche 13				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n	161	160	-	
MW	37,6	26,7	-	
SD	35,47	31,48	-	
SEM	2,80	2,49	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	0	0	-	
Median	29,0	18,0	-	
Max	169	153	-	
LS-MW (SEM)	36,6 (3,41)	25,7 (3,40)	-	
LS-MW 95 %-KI ^d	29,9; 43,3	19,0; 32,3	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-11,0 (4,44)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-19,7; -2,2	
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	0,0140	
Hedges' g	-	-	-0,1380	
Hedges' g SEM	-	-	0,1118	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,3578; 0,0819	
GTI: Worsening Score^c zu Woche 26				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n	153	154	-	
MW	56,7	39,8	-	
SD	52,79	38,77	-	
SEM	4,27	3,12	-	
Min	0	0	-	
Median	40,0	29,0	-	
Max	247	185	-	
LS-MW (SEM)	56,6 (3,45)	39,7 (3,43)	-	
LS-MW 95 %-KI ^d	49,8 (63,3)	33,0; 46,5	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-16,8 (4,48)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-25,6; -8,0	
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	0,0002	
Hedges' g	-	-	-0,2135	
Hedges' g SEM	-	-	0,1145	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,4388; 0,0118	
GTI: Improvement Score^f zu Woche 13				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n	161	160	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	24,5	11,0	-	
SD	40,92	37,15	-	
SEM	3,23	2,94	-	
Min	-64	-87	-	
Median	18,0	9,0	-	
Max	169	122	-	
LS-MW (SEM)	23,2 (3,46)	9,9 (3,45)	-	
LS-MW 95 %-KI ^d	16,4; 30,0	3,1; 16,7	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-13,3 (4,52)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-22,2; -4,4	
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	0,0034	
Hedges' g	-	-	-0,1638	
Hedges' g SEM	-	-	0,1118	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,3838; 0,0561	
GTI: Improvement Score^f zu Woche 26				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n	153	154	-	
MW	24,1	11,9	-	
SD	45,22	38,49	-	
SEM	3,66	3,10	-	
Min	-104	-87	-	
Median	19,0	10,0	-	
Max	147	185	-	
LS-MW (SEM)	23,4 (3,50)	11,2 (3,48)	-	

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LS-MW 95 %-KI ^d	16,5; 30,3	4,4; 18,1	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-12,1 (4,57)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-21,1; -3,2	
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	0,0082	
Hedges' g	-	-	-0,1507	
Hedges' g SEM	-	-	0,1143	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,3757; 0,0742	

N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex

^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

^b Die Glukokortikoidtoxizität wurde mit dem Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) Version 2.0 analysiert, dieser verwendet zwei GTI-Scores: den kumulativen Worsening Score und den Aggregate Improvement Score.

^c Der GTI Worsening Score dient zur dauerhaften Erfassung jeglicher Glukokortikoidtoxizität. Neu auftretende Toxizitäten werden hinzugefügt, aber Toxizitäten, die bei der Nachbeobachtung abklingen, werden nicht entfernt. Der GTI Worsening Score kann im Laufe der Zeit nur zunehmen oder über die Zeit gleichbleiben.

^d Die 95%-Konfidenzintervalle wurden nach der Clopper Pearson Methode ermittelt.

^e Entsprechende 95%-Konfidenzintervalle des Behandlungsunterschieds, die nach der Clopper Pearson Methode ermittelt wurden, wurden in Woche 13 und Woche 26 getrennt für die Veränderung des GTI Worsening Scores und des GTI Improvement Scores gegenüber dem Ausgangswert ermittelt.

^f Beim GTI Improvement Score werden die Toxizitäten entfernt, wenn eine Verbesserung eintritt. Toxizitäten können bei diesem Score auch hinzugefügt werden, wenn ein neues Toxizitätsereignis auftritt oder wenn eine Verschlechterung einer bestimmten Toxizität im Vergleich zum Ausgangswert auftritt.

Mit dem Glukokortikoidtoxizitätsindex (GTI) kann über die Zeit die Toxizität von Glukokortikoiden gemessen und somit Änderungen im Krankheitsbild verfolgt werden. In der ADVOCATE-Studie wurden sowohl der GTI Worsening Score als auch der GTI Improvement Score zur Bewertung der Glukokortikoid-induzierten Toxizität herangezogen. Zu den Studienwochen 13 und 26 war der GTI Worsening Score im Schnitt bei Avacopan-Patienten deutlich geringer ausgefallen (160/166 Patienten mit 26,7 Punkten (SD = 31,48) bzw. 154/166 Patienten mit 39,8 Punkten (SD = 38,77)) als bei Prednison-Patienten (161/164 Patienten mit 37,6 Punkten (SD = 35,47) bzw. 153/164 Patienten mit 567 Punkten (SD = 52,79)). Die Behandlungsunterschiede von -11,8 Punkten bzw. -16,8 Punkten waren beide zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Woche 13: Hedges'g = -0,1380; 95 %-KI = [-0,3578; 0,0819]; p = 0,0140; Woche 26: Hedges'g = -0,2135; 95 %-KI = [-0,4388; 0,0118]; p = 0,0002). Zwar war in beiden Behandlungsarmen von Woche 13 zu Woche 26 der GTI Worsening Score angestiegen, aber der Behandlungsunterschied zeigt an, dass sich unter der

Therapie mit Prednison deutlich mehr Toxizitäten durch Glukokortikoide entwickelten als unter der Behandlung mit Avacopan.

In beiden Behandlungsarmen war der GTI Improvement Score von Woche 13 zu Woche 26 nahezu konstant geblieben, d.h. entweder hatten sich keine neuen Toxizitäten in der Zeit entwickelt oder es entstanden neue und gleichzeitig wurden bestehende reduziert. Auch beim GTI Improvement Score lagen zu Studienwoche 13 und 26 statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans vor: zu Woche 13 betrug der Unterschied im Schnitt -13,3 Punkte (Hedges'g = -0,1638; 95 %-KI = [-0,3838; 0,0561]; p = 0,0034) und zu Woche 26 -12,1 Punkte (Hedges'g = -0,1507; 95 %-KI = [-0,3757; 0,0742]; p = 0,0082).

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

Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden

Tabelle 4-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden in der Kategorie Morbidität

	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^b				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Während des Screenings	135 (82,3)	125 (75,3)	-	
Tag 1 bis Tag 29	141 (86,0)	138 (83,1)	-	
Tag 30 bis Tag 183	56 (34,1)	52 (31,3)	-	
Tag 184 bis zum Ende der Behandlung	64 (39,0)	45 (27,1)	-	
Tag 1 bis Tag 183	149 (90,9)	143 (86,1)	-	
Tag 1 bis zum Ende der Behandlung	149 (90,9)	145 (87,3)	-	
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen				
^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b Der Endpunkt Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden zeigt die Anzahl der Patienten auf, die eine Therapie mit intravenösen oder oralen Glukokortikoiden unabhängig der eigentlichen Studienmedikation erhielten.				

Generell erfolgte die Vergabe nicht-studienbegleitender Glukokortikoide in der ADVOCATE-Studie häufiger in der frühen Studienphase bis Tag 29 als ab Tag 30 bis zum Ende der Behandlung. Auch in der Nachbeobachtungsphase ohne Studienmedikation war die Vergabe notwendig. Insgesamt wird deutlich, dass anteilig mehr Patienten der Prednison-Gruppe nicht-studienbegleitende Glukokortikoide erhalten haben.

Auch in der CLEAR-Studie war die Vergabe nicht-studienbegleitender Glukokortikoide notwendig. Als Ursache wurden Rezidive oder die Prä-Medikation von Rituximab genannt. Die Dauer der Vergabe und die Startdosis waren patientenindividuell.

Da keine weiteren statistischen Analysen durchgeführt wurden, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Avacopan im Endpunkt Vergabe nicht-studienbegleitender Glukokortikoide vor.

Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis

Tabelle 4-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^{c,d}				
Tag 1 bis Tag 29				
Studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	Keine	-	
MW	1148,3		-	
SD	168,22		-	
Min	360		-	
Median	1143,5		-	
Max	1743		-	
Nicht-studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n	164 (100)	166 (100)	-	
MW	377,1	446,5	-	
SD	375,93	570,24	-	
Min	0	0	-	
Median	320,0	320,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Max	2875	4032	-	
Vergabe insgesamt				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	166 (100)	-	
MW	1525,3	446,5	-	
SD	391,58	570,24	-	
Min	760	0	-	
Median	1474,1	320,0	-	
Max	4005	4032	-	
Tag 30 bis Tag 183				
Studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	161 (98,2)	Keine	-	
MW	1264,1		-	
SD	495,98		-	
Min	0		-	
Median	1305,0		-	
Max	4802		-	
Nicht-studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	161 (98,2)	161 (97,0)	-	
MW	434,3	645,9	-	
SD	962,24	1461,86	-	
Min	0	0	-	
Median	0,0	0,0	-	
Max	5700	8495	-	
Vergabe insgesamt				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	161 (98,2)	161 (97,0)	-	
MW	1698,4	645,9	-	
SD	1019,91	1461,86	-	
Min	339	0	-	
Median	1331,9	0,0	-	
Max	7602	8495	-	
4 Wochen vor Studienwoche 26				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	152 (92,7)	Keine	-	
MW	0,3		-	
SD	3,31		-	
Min	0		-	
Median	0,0		-	
Max	41		-	
Nicht-studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	152 (92,7)	154 (92,8)	-	
MW	86,3	49,5	-	
SD	226,67	119,11	-	
Min	0	0	-	
Median	0,0	0,0	-	
Max	1215	520	-	
Vergabe insgesamt				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	152 (92,7)	154 (92,8)	-	
MW	86,6	49,5	-	
SD	226,59	119,11	-	
Min	0	0	-	
Median	0,0	0,0	-	
Max	1215	520	-	
Tag 184 bis zum Ende der Behandlungsphase				
Studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	Keine	Keine	-	
MW			-	
SD			-	
Min			-	
Median			-	
Max			-	
Nicht-studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	155 (94,5)	155 (93,4)	-	quantifizierbarer Zusatznutzen
MW	489,0	295,6	-	
SD	896,89	672,01	-	
Min	0	0	-	
Median	0,0	0,0	-	
Max	5208	3890	-	
Vergabe insgesamt				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	155 (94,5)	155 (93,4)	-	
MW	489,0	295,6	-	
SD	896,89	672,01	-	
Min	0	0	-	
Median	0,0	0,0	-	
Max	5208	3890	-	
4 Wochen vor Studienwoche 52				
Studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	Keine	Keine	-	
MW			-	
SD			-	
Min			-	
Median			-	
Max			-	
Nicht-studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	152 (92,7)	151 (91,0)	-	
MW	79,1	56,1	-	
SD	193,79	216,86	-	
Min	0	0	-	
Median	0,0	0,0	-	
Max	1110	1940	-	
Vergabe insgesamt				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	152 (92,7)	151 (91,0)	-	
MW	79,1	56,1	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	193,79	216,86	-	
Min	0	0	-	
Median	0,0	0,0	-	
Max	1110	1940	-	
Tag 1 bis Tag 183				
Studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	Keine	-	
MW	2389,2		-	
SD	624,31		-	
Min	360		-	
Median	2447,5		-	
Max	6545		-	
Nicht-studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	166 (100)	-	
MW	803,3	1072,9	-	
SD	1082,64	1668,51	-	
Min	0	0	-	
Median	400,0	400,0	-	
Max	6098	8555	-	
Vergabe insgesamt				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	166 (100)	-	
MW	3192,5	1072,9	-	
SD	1173,76	1668,51	-	
Min	760	0	-	
Median	2846,9	400,0	-	
Max	10465	8555	-	
Tag 1 bis zum Ende der Behandlung				
Studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	Keine	-	
MW	2389,2		-	
SD	624,31		-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	360		-	
Median	2447,5		-	
Max	6545		-	
Nicht-studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	166 (100)	-	
MW	1265,3	1348,9	-	
SD	1650,64	2040,29	-	
Min	0	0	-	
Median	482,5	400,0	-	
Max	8488	9612	-	
Vergabe insgesamt				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	166 (100)	-	
MW	3654,5	1348,9	-	
SD	1709,83	2040,29	-	
Min	760	0	-	
Median	2939,4	400,0	-	
Max	12033	9612	-	
CLEAR-Studie^{c,e}				
Als Studienmedikation verabreichte Glukokortikoid-Dosis				
Behandlungsphase				
N	20	21	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	20 (100)	-	-	
MW (SD) Dosis (mg)	2091,5 (52,24)	-	-	
MW (SD) Dauer (Tage)	84,00 (0,725)	-	-	
Gesamtsumme an verabreichten Glukokortikoiden				
Behandlungsphase				
N	20	21	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	20 (100)	7 (33,3)	-	
MW (SD) Dosis (mg)	2414,0 (1185,23)	698,2 (809,34)	-	
MW (SD) Dauer (Tage)	84,00 (0,725)	22,43 (21,586)	-	
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; Mg: Milligramm				
^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten				

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und 60 mg Prednison; in der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo.				
^c Der Endpunkt kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis gibt die gesamte in der Studie verabreichte Dosis von Glukokortikoiden an. Hierbei wird die Vergabe von als Studienmedikation vorgesehene und die Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden getrennt voneinander dargestellt.				
^d Alle Dosen wurden in Prednison-Äquivalente (mg) umgerechnet und als Gesamtdosis während eines bestimmten Zeitraums berechnet.				
^e Es wurde die Gesamtmenge der im Zeitraum der Studie verabreichten Glukokortikoide angegeben sowie die kumulierte Behandlungsdauer erhoben. Es wurden keine Vergleichsanalysen oder Differenzen zur Baseline berechnet.				

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

Nierenfunktion

Tabelle 4-11: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Nierenfunktion in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^{c,d}				
ITT-Population: Baseline^e				
N	134	134	-	-
n (%)	134 (100)	131 (97,8)	-	
MW	45,6	44,6	-	
SD	27,27	27,67	-	
SEM	2,36	2,42	-	
Min	12	14	-	
Median	38,0	35,0	-	
Max	140	117	-	
ITT-Population: 26 Wochen				
N	134	134	-	-
n (%)	127 (94,8)	121 (90,3)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	49,1	51,3	-	
SD	23,34	25,97	-	
SEM	2,07	2,36	-	
Min	7	10	-	
Median	47,0	45,0	-	
Max	139	143	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline^e				
N	134	134	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	127 (94,8)	121 (90,3)	-	
MW	2,9	6,0	-	
SD	15,26	14,64	-	
SEM	1,35	1,33	-	
Min	-84	-58	-	
Median	5,0	5,0	-	
Max	43	56	-	
LS-MW (SEM)	2,9 (1,03)	5,8 (1,04)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,9; 4,9	3,7; 7,8	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	2,9 (1,46)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	0,1; 5,8	
LS-MW Unterschied p-Wert ^f	-	-	0,0460	
Hedges' g	-	-	0,1257	
Hedges' g SEM	-	-	0,1272	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1247; 0,3762	
52 Wochen				
N	134	134	-	
n (%)	125 (93,9)	119 (88,8)	-	
MW	50,5	53,2	-	
SD	22,09	24,09	-	
SEM	1,98	2,21	-	
Min	15	8	-	
Median	49,0	51,0	-	
Max	120	134	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 52 im Vergleich zur Baseline^e				

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
N	134	134	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	125 (93,9)	119 (88,8)	-	
MW	4,3	7,7	--	
SD	16,20	16,93	-	
SEM	1,45	1,55	-	
Min	-81	-59	-	
Median	5,0	8,0	-	
Max	41	52	-	
LS-MW (SEM)	4,1 (1,03)	7,3 (1,05)	-	
LS-MW 95 %-KI	2,1; 6,1	5,2; 9,4	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	3,2 (1,48)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	0,3; 6,1	
LS-MW Unterschied p-Wert ^e	-	-	0,0294	
Hedges' g	-	-	0,1380	
Hedges' g SEM	-	-	0,1282	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1146; 0,3906	
Patienten im CKD-Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zur Baseline^e				
Baseline^e				
N	48	52	-	-
n (%)	48 (100)	52 (100)	-	
MW	21,6	21,1	-	
SD	4,54	4,17	-	
SEM	0,66	0,58	-	
Min	12	14	-	
Median	21,0	20,0	-	
Max	29	29	-	
26 Wochen				
N	48	52	-	-
n (%)	42 (87,5)	46 (88,5)	-	
MW	28,5	31,5	-	
SD	10,90	12,95	-	
SEM	1,68	1,91	-	
Min	7	10	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Median	28,5	31,5	-	
Max	60	74	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline^e				
N	48	52	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	42 (87,5)	46 (88,5)	-	
MW	6,7	10,4	-	
SD	10,62	12,42	-	
SEM	1,64	1,83	-	
Min	-20	-16	-	
Median	5,0	7,5	-	
Max	43	45	-	
LS-MW (SEM)	6,4 (1,40)	10,5 (1,35)	-	
LS-MW 95 %-KI	3,7; 9,2	7,9; 13,2	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	4,1 (1,95)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	0,3; 7,9	
LS-MW Unterschied p-Wert ^f	-	-	0,0361	
Hedges' g	-	-	0,2222	
Hedges' g SEM	-	-	0,2141	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,2034; 0,6477	
52 Wochen				
N	48	52	-	-
n (%)	42 (87,5)	45 (86,5)	-	
MW	30,8	35,2	-	
SD	10,39	14,31	-	
SEM	1,60	2,13	-	
Min	15	8	-	
Median	29,0	33,0	-	
Max	55	65	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 52 im Vergleich zur Baseline^e				
N	48	52	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	42 (87,5)	45 (86,5)	-	
MW	9,2	14,2	-	
SD	10,02	13,92	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SEM	1,55	2,08	-	
Min	-7	-17	-	
Median	5,5	11,0	-	
Max	36	48	-	
LS-MW (SEM)	8,2 (1,42)	13,7 (1,37)	-	
LS-MW 95 %-KI	5,4; 11,0	11,0; 16,4	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	5,6 (1,97)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	1,7; 9,5	
LS-MW Unterschied p-Wert ^f	-	-	0,0050	
Hedges' g	-	-	0,3021	
Hedges' g SEM	-	-	0,2158	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1269; 0,7311	
Patienten im CKD-Stadium 3 (eGFR von 30-59 ml/min/1,73 m²) zur Baseline^e				
Baseline^e				
N	51	46	-	
n (%)	51 (100)	46 (100)	-	
MW	42,8	41,2	-	
SD	8,49	8,27	-	
SEM	1,19	1,22	-	
Min	31	30	-	
Median	42,0	40,0	-	
Max	59	57	-	
26 Wochen				
N	51	46	-	
n (%)	51 (100)	44 (95,7)	-	
MW	47,9	49,1	-	
SD	9,55	13,07	-	
SEM	1,34	1,97	-	
Min	29	26	-	
Median	49,0	46,0	-	
Max	66	90	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline^e				
N	51	46	-	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	51 (100)	44 (95,7)	-	belegbar
MW	5,2	7,9	-	
SD	9,12	12,76	-	
SEM	1,28	1,92	-	
Min	-10	-12	-	
Median	6,0	6,0	-	
Max	25	56	-	
LS-MW (SEM)	5,4 (1,42)	7,3 (1,51)	-	
LS-MW 95 %-KI	2,6; 8,2	4,3; 10,3	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	1,9 (2,07)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-2,2; 6,0	
LS-MW Unterschied p-Wert ^f	-	-	0,3535	
Hedges' g	-	-	0,0934	
Hedges' g SEM	-	-	0,2059	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,3154; 0,5022	
52 Wochen				
N	51	46	-	-
n (%)	50 (98,0)	43 (93,5)	-	
MW	50,6	52,0	-	
SD	11,37	13,89	-	
SEM	1,61	2,12	-	
Min	26	30	-	
Median	51,0	51,0	-	
Max	77	97	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 52 im Vergleich zur Baseline^e				
N	51	46	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	50 (98,0)	43 (93,5)	-	
MW	7,6	11,0	-	
SD	11,40	13,92	-	
SEM	1,61	2,12	-	
Min	-17	-9	-	
Median	6,5	10,0	-	
Max	41	52	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LS-MW (SEM)	7,8 (1,42)	10,5 (1,53)	-	
LS-MW 95 %-KI	5,0; 10,6	7,5; 13,5	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	2,6 (2,09)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-1,5; 6,7	
LS-MW Unterschied p-Wert ^f	-	-	0,2115	
Hedges' g	-	-	0,1279	
Hedges' g SEM	-	-	0,2082	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,2856; 0,5415	
Patienten im CKD-Stadium 2 (eGFR > 59 ml/min/1,73 m² zur Baseline)				
Baseline^e				
N	35	33	-	
n (%)	35 (100)	33 (100)	-	
MW	82,5	86,4	-	
SD	23,45	16,39	-	
SEM	3,96	2,85	-	
Min	60	60	-	
Median	73,0	90,0	-	
Max	140	117	-	
26 Wochen				
N	35	33	-	
n (%)	34 (97,1)	31 (93,9)	-	
MW	76,3	84,0	-	
SD	22,23	22,01	-	
SEM	3,81	3,95	-	
Min	24	35	-	
Median	73,0	84,0	-	
Max	139	143	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline^e				
N	35	33	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	34 (97,1)	31 (93,9)	-	
MW	-5,4	-3,3	-	
SD	22,91	16,38	-	
SEM	3,93	2,94	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	-84	-58	-	
Median	-3,5	-1,0	-	
Max	32	26	-	
LS-MW (SEM)	-6,0 (2,60)	-2,6 (2,68)	-	
LS-MW 95 %-KI	-11,2; -0,9	-7,9; 2,7	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	3,4 (3,74)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-4,0; 10,8	
LS-MW Unterschied p-Wert ^f	-	-	0,3640	
Hedges' g	-	-	0,1114	
Hedges' g SEM	-	-	0,2485	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,3852; 0,6081	
52 Wochen				
N	35	33	-	
n (%)	33 (94,3)	31 (93,9)	-	
MW	75,4	81,0	-	
SD	20,21	20,62	-	
SEM	3,52	3,70	-	
Min	37	34	-	
Median	75,0	81,0	-	
Max	120	134	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 52 im Vergleich zur Baseline^e				
N	35	33	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	33 (94,3)	31 (93,9)	-	
MW	-6,9	-6,3	-	
SD	22,63	17,04	-	
SEM	3,94	3,06	-	
Min	-81	-59	-	
Median	-2,0	-6,0	-	
Max	33	32	-	
LS-MW (SEM)	-7,5 (2,62)	-5,9 (2,70)	-	
LS-MW 95 %-KI	-12,7; -2,4	-11,3; -0,6	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	1,6 (3,77)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-5,8; 9,0	
LS-MW Unterschied p-Wert ^f	-	-	0,6721	
Hedges' g	-	-	0,0524	
Hedges' g SEM	-	-	0,2502	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,4477; 0,5525	
CLEAR-Studie^{c,g}				
Baseline^e				
N	20	21	-	-
n (%)	20 (100)	21 (100)	-	
MW	47,20	54,76	-	
SD	15,797	20,122	-	
Min	21,0	27,0	-	
Median	45,50	52,00	-	
Max	71,0	90,0	-	
Tag 85				
N	20	21	-	-
n (%)	11 (55)	11 (52,4)	-	
MW	47,64	55,00	-	
SD	13,545	20,586	-	
Min	27,0	20,0	-	
Median	52,00	56,00	-	
Max	66,0	85,0	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	20	21	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	11 (55)	11 (52,4)	-	
MW	8,27	0,91	-	
SD	10,031	9,576	-	
Min	-6,0	11,0	-	
Median	6,00	-1,00	-	
Max	24,0	19,0	-	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
p-Wert (MMRM-Analyse ^g)	-	-	0,9749	
LS-MW (MMRM-Analyse ^g)	-	-	-0,18	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^g)	-	-	-11,55; 11,19	
p-Wert (ANCOVA ^h)	-	-	0,2605	
LS-MW (ANCOVA ^h)	-	-	-3,48	
95- %-KI (ANCOVA ^h)	-	-	-9,61; 2,65	
Prozentuale Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	20	21	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	11 (55)	11 (52,4)	-	
MW	24,17	1,23	-	
SD	26,038	20,023	-	
Min	-10,3	31,0	-	
Median	28,57	-2,13	-	
Max	57,1	38,9	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,5345	
LS-MW (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-7,85	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-32,69; 16,99	
p-Wert (ANCOVA ⁱ)	-	-	0,1024	
LS-MW (ANCOVA ⁱ)	-	-	-11,12	
95 %-KI (ANCOVA ⁱ)	-	-	-24,54; 2,30	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ANCOVA: Analysis of Covariance; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; CKD: Chronic Kidney Disease</p> <p>^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo</p> <p>^c Der Endpunkt Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) operationalisiert. Dieses wird als Indikator für die Funktionsfähigkeit der Niere genutzt. Eine sinkende eGFR zeigt im Hinblick auf die Filtrationsfunktion der Niere eine Verschlechterung ihres Zustandes und damit eine höhere Morbidität an.</p> <p>^d In der ADVOCATE-Studie ist der Endpunkt Nierenfunktion in der Subgruppe der Patienten mit einer Nierenerkrankung definiert als Patienten, die bei der Screening-Untersuchung mindestens eine der Nierenkomponenten des BVAS aufwiesen.</p>				

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
^e Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation. ^f Zweiseitiger p-Wert mit einer Fehlerrate vom Typ I bei $\alpha=0,05$ ^g Es wird eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse gezeigt, wobei die Patienten aller drei Studienphasen der CLEAR-Studie ihrer Medikation nach zusammengefasst werden. ^h In einer MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate. ⁱ Als Sensitivitätsanalyse wurde eine ANCOVA durchgeführt. Darin wurden die Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate genutzt.				

In der ADVOCATE-Studie hatte sich in beiden Behandlungsarmen die Nierenfunktion gemessen als eGFR im Vergleich zur Baseline verbessert. Die durchschnittliche Erhöhung der eGFR fiel jedoch unter der Behandlung mit Avacopan sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu 52 deutlich höher als unter Prednison-Behandlung aus. Beispielsweise hatte sich zu Studienwoche 52 im Vergleich zur Baseline die eGFR durchschnittlich in der Avacopan-Gruppe bei 119/134 Patienten um 7,7 mL/min/1,72 m² (SD = 16,93) auf 53,2 mL/min/1,72 m² (SD = 24,09) erhöht. In der Prednison-Gruppe hingegen fiel die mittlere Erhöhung zu diesem Zeitpunkt bei 125/134 Patienten mit 4,3 mL/min/1,72 min² (SD = 16,20) auf 50,5 mL/min/1,72 m² (SD = 22,09) geringer aus. Der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans war zu Studienwoche 26 und 52 statistisch signifikant (Woche 26: Hedges'g = 0,1257; 95 %-KI = [-0,1247; 0,3762]; p = 0,0460; Woche 52: Hedges'g = 0,1380; 95 %-KI = [-0,1146; 0,3906]; p = 0,0294). Diese Ergebnisse wurden in der CLEAR-Studie bestätigt. Über die Studiendauer trat unter der Therapie mit Avacopan numerisch betrachtet eine stärkere Verbesserung der eGFR ein.

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

So wurde zu Woche 26 in der Subgruppe der Patienten des CKD-Stadiums 4 (eGFR < 30 mL/min/1,72 m²) zur Baseline in der Avacopan-Gruppe bei 46/52 Patienten eine mittlere Erhöhung der eGFR von durchschnittlich 10,4 mL/min/1,72 m² (SD = 12,42) auf 31,5 mL/min/1,72 m² (SD = 12,95) im Vergleich zur Baseline berichtet, während 42/48 Patienten der Prednison-Gruppe einen Anstieg der eGFR von nur 6,7 mL/min/1,72 m² (SD = 10,62) auf 28,5 mL/min/1,72 m² (SD = 10,90) verzeichneten (Hedges'g = 0,2222; 95 %-KI = [-0,2034; 0,6477]; p = 0,0361). In Studienwoche 52 setzte sich die Verbesserung der Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen fort und fiel in der Avacopan-Gruppe erneut statistisch signifikant höher aus (Hedges'g = 0,3021; 95 %-KI = [-0,1269; 0,7311]; p = 0,0050). Ausgehend vom CKD-Stadium 4 hatte sich die eGFR der Patienten somit so stark verbessert, dass sie zum Studienende ins CKD-Stadium 3 zugeteilt werden konnten.

Bei den Patienten des CKD-Stadiums 3 (eGFR 30-59 mL/min/1,72 m²) zur Baseline wurde beispielsweise zu Studienwoche 26 eine durchschnittliche eGFR von 47,9 mL/min/1,72 m² (SD = 9,55) bei 51/51 Patienten der Prednison-Gruppe und von 49,1 mL/min/1,72 m² (SD = 13,07) bei 44/46 Patienten der Avacopan-Gruppe berichtet. Dies entsprach einer absoluten Verbesserung der eGFR im Vergleich zu Baseline von 5,2 mL/min/1,72 m² (SD = 9,12) in der Prednison-Gruppe und von 7,9 mL/min/1,72 m² (SD = 12,76) in der Avacopan-Gruppe. Die Einteilung ins CKD-Stadium 3 blieb über die Studiendauer bestehen.

Im Vergleich dazu hatte sich zu Studienwoche 26 bei Patienten des CKD-Stadium 2 (eGFR > 59 mL/min/1,72 m²) zur Baseline die eGFR bei 34/35 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um -5,4 mL/min/1,72 m² (SD = 22,91) auf 76,3 mL/min/1,72 m² (SD = 22,23) und bei 31/33 Patienten der Avacopan-Gruppe um -3,3 mL/min/1,72 m² (SD = 16,38) auf 84,0 mL/min/1,72 m² (SD = 22,01) reduziert. Trotz der Verschlechterung der eGFR wiesen die Patienten zum Studienende im Durchschnitt weiterhin eine milde Nierenfunktionseinschränkung (CKD-Stadium 2) vor.

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass insbesondere Patienten mit einer schweren bis mittleren Nierenschädigung gemessen als eGFR von der Therapie mit Avacopan im Vergleich zur Therapie mit Prednison profitieren. Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (CKD-Stadium 4) wiesen zum Studienende nur noch eine moderate Nierenfunktionseinschränkung (CKD-Stadium 3) vor. Weder Prednison noch Avacopan konnten den Zustand der Nierenfunktion bei Patienten mit einer hohen eGFR bzw. geringfügigen Nierenschädigung (CKD-Stadium 2) stabilisieren oder verbessern.

In der ADVOCATE-Studie wurde bei der ITT-Population und Patienten mit einem CKD-Stadium 4 und 3 zur Baseline die eGFR unter der Therapie mit Avacopan statistisch signifikant stärker erhöht als unter der Therapie mit Prednison. Somit war eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktionseinschränkung eingetreten. Diese Ergebnisse, d.h. die numerisch größere Verbesserung der eGFR unter der Therapie mit Avacopan im Vergleich zu Prednison, wurden in der CLEAR-Studie bestätigt, sodass gleichgerichtete Effekte vorliegen. Da jedoch das 95 %-KI des Hedges'g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt, lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass dieser Effekt klinisch relevant ist. Aus diesem Grund ist für den Endpunkt Nierenfunktion kein Zusatznutzen für Avacopan belegbar.

Albuminurie

Tabelle 4-12: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Albuminurie in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^{c,d}				
ITT-Population: Baseline^e				
N	128	125	-	-
n (%)	128 (100)	125 (100)	-	
MW	654,62	835,23	-	
GM	312,16	432,87	-	
Min	11,0	20,0	-	
Median	399,00	465,00	-	
Max	5367,0	6461,0	-	
26 Wochen				
N	128	125	-	-
n (%)	118 (92,2)	113 (90,4)	-	
MW	335,45	400,42	-	
GM	91,84	151,46	-	
Min	2,0	3,0	-	
Median	104,00	188,00	-	
Max	4000,0	4704,0	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 26 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	128	125	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	118 (92,2)	113 (90,4)	-	
MW	0,61	0,88	-	
GM	0,30	0,37	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,33	0,37	-	
Max	13,8	25,3	-	
LS-MW (SEM)	0,30 (1,095)	0,37 (1,097)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,25; 0,35	0,31; 0,44	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	1,25 (1,138)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,97; 1,61	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LS-MW Verhältnis p-Wert ^f	-	-	0,0885	
52 Wochen				
N	128	125	-	-
n (%)	114 (89,1)	109 (87,2)	-	
MW	252,01	320,38	-	
GM	74,94	113,47	-	
Min	3,0	3,0	-	
Median	78,00	111,00	-	
Max	1881,0	3793,0	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 52 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	128	125	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	114 (89,1)	109 (87,2)	-	
MW	0,47	0,55	-	
GM	0,24	0,26	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,25	0,27	-	
Max	5,2	4,4	-	
LS-MW (SEM)	0,23 (1,096)	0,26 (1,098)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,19; 0,28	0,22; 0,31	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	1,12 (1,141)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,86; 1,45	
LS-MW Verhältnis p-Wert ^f	-	-	0,3991	
Patienten mit UACR^g 10 bis 300 mg/g				
Baseline^e				
N	54	44	-	-
n (%)	54 (100)	44 (100)	-	
MW	112,80	141,55	-	
GM	83,05	111,84	-	
Min	11,0	20,0	-	
Median	74,50	133,00	-	
Max	291,0	300,0	-	
26 Wochen				
N	54	44	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	50 (92,6)	41 (93,2)	-	
MW	97,40	118,54	-	
GM	23,72	52,84	-	
Min	2,0	3,0	-	
Median	16,50	66,00	-	
Max	2518,0	808,0	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 26 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	54	44	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	50 (92,6)	41 (93,2)	-	
MW	0,77	1,52	-	
GM	0,29	0,45	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,29	0,53	-	
Max	13,8	25,3	-	
LS-MW (SEM)	0,26 (1,164)	0,45 (1,182)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,19; 0,35	0,32; 0,63	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	1,72 (1,254)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	1,10; 2,69	
52 Wochen				
N	54	44	-	-
n (%)	46 (85,2)	39 (88,6)	-	
MW	60,48	81,85	-	
GM	19,98	34,76	-	
Min	3,0	3,0	-	
Median	16,00	46,00	-	
Max	950,0	526,0	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 52 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	54	44	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	46 (85,2)	39 (88,6)	-	
MW	0,54	0,75	-	
GM	0,25	0,28	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,26	0,34	-	
Max	5,2	4,4	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LS-MW (SEM)	0,21 (1,169)	0,29 (1,185)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,15; 0,29	0,21; 0,40	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	1,37 (1,261)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,87; 2,17	
Patienten mit UACR^g > 300 mg/g				
Baseline^e				
N	74	81	-	-
n (%)	74 (100)	81 (100)	-	
MW	1050,00	1212,05	-	
GM	820,36	902,90	-	
Min	306,0	323,0	-	
Median	722,00	794,00	-	
Max	5367,0	6461,0	-	
26 Wochen				
N	74	81	-	-
n (%)	68 (91,9)	72 (88,9)	-	
MW	510,49	560,93	-	
GM	248,51	275,90	-	
Min	6,0	8,0	-	
Median	238,50	290,00	-	
Max	4000,0	4704,0	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 26 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	74	81	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	68 (91,9)	72 (88,9)	-	
MW	0,48	0,52	-	
GM	0,31	0,32	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,35	0,34	-	
Max	2,5	3,0	-	
LS-MW (SEM)	0,32 (1,117)	0,33 (1,113)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,26; 0,39	0,27; 0,41	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	1,05 (1,166)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,77; 1,42	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
52 Wochen				
N	74	81	-	-
n (%)	68 (91,9)	70 (86,4)	-	
MW	381,57	453,27	-	
GM	183,24	219,38	-	
Min	7,0	18,0	-	
Median	226,50	229,50	-	
Max	1881,0	3793,0	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 52 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	74	81	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	68 (91,9)	70 (86,4)	-	
MW	0,43	0,45	-	
GM	0,23	0,25	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,24	0,24	-	
Max	1,6	4,3	-	
LS-MW (SEM)	0,25 (1,118)	0,25 (1,115)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,20; 0,31	0,20; 0,31	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	1,01 (1,169)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,74; 1,38	
CLEAR-Studie^{c,h}				
Baseline^d				
N	20	20	-	-
n (%)	20 (100)	20 (100)	-	
MW	755,550	536,950	-	
GM	317,642	279,762	-	
Min	28,00	25,00	-	
Median	370,500	359,000	-	
Max	5962,00	3051,00	-	
Tag 85				
N	20	20	-	-
n (%)	20 (100)	18 (90)	-	
MW	454,950	527,278	-	
GM	252,098	158,406	-	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	13,00	18,00	-	
Median	276,000	153,000	-	
Max	2197,00	5280,00	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert am Messtag 85 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	20	20	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	20 (100)	18 (90)	-	
MW	0,969	0,848	-	
GM	0,794	0,569	-	
Min	0,29	0,14	-	
Median	0,817	0,511	-	
Max	2,32	4,60	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^{i,j})	-	-	0,2018	
LS-MW (MMRM-Analyse ^{i,j})	-	-	0,71	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^{i,j})	-	-	0,42; 1,20	
p-Wert (ANCOVA ^{i,k})	-	-	0,1834	
LS-MW (ANCOVA ^{i,k})	-	-	0,70	
95 %-KI (ANCOVA ^{i,k})	-	-	0,41; 1,19	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; GM: Geometrisches Mittel; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; UACR: urinäres Albumin-Kreatinin Verhältnis; ANCOVA: Analysis of Covariance; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; ANCOVA: Analysis of Covariance; MMRM: Mixed Model Repeated Measures</p> <p>^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo.</p> <p>^c Albuminurie wurde als die prozentuale Veränderung des Verhältnisses aus dem Protein Albumin und dem Stoffwechsel-Metaboliten Kreatinin im Urin (urinäres Albumin-Kreatinin Verhältnis; UACR) operationalisiert. Die Ergebnisse werden als mg Albumin/g Kreatinin dargestellt.</p> <p>^d In der ADVOCATE-Studie wird der Endpunkt Albuminurie in der Subgruppe der Patienten mit einer Nierenerkrankung bei Studienbeginn analysiert. Diese ist definiert als Patienten, die bei der Screening-Untersuchung mindestens eine der Nierenkomponenten des BVAS aufweisen. Darüber hinaus müssen die Patienten bei Studienbeginn auch eine Albuminurie aufweisen, definiert als UACR von mindestens 10 mg/g Kreatinin.</p> <p>^e Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^f Zweiseitiger p-Wert mit Fehlerrate vom Typ I bei $\alpha=0,05$.</p>				

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
^g UACR wird in der Einheit mg Albumin/g Kreatinin angegeben. ^h CLEAR-Studie: Dieser Endpunkt traf laut Protokoll-Definition nur für diejenigen Patienten zu, bei denen zum Baseline-Zeitpunkt bereits eine Albuminurie nachgewiesen wurde. ⁱ Für die MMRM- und ANCOVA-Analyse wurden die Werte log-transformiert. Die Konfidenzintervalle wurden auf den originalen Maßstab rück-transformiert. ^j MMRM-Analyse mit den Faktoren: Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und ANCA-Positivität (MPO oder PR3) und der Baseline-Wert als Kovariate. ^k ANCOVA Sensitivitätsanalyse mit den Faktoren: AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) und der Baseline-Wert als Kovariate.				

In der ADVOCATE-Studie wurde in beiden Behandlungsarmen die Albuminurie über die Zeit unter der Therapie verbessert. Hierbei war die Reduktion des UACR zwischen Prednison und Avacopan miteinander vergleichbar, es lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor. Beispielsweise belief sich die Albuminurie zur Studienwoche 26 bei 118/128 Patienten der Prednison-Gruppe auf 91,84 mg/g (GM) und bei 113/125 Patienten der Avacopan-Gruppe auf 151,46 mg/g (GM), was einer Verbesserung im Vergleich zur Baseline von -70,13 % (GM) bzw. von -63,46 % (GM) entsprach.

Dieser Trend wurde von der CLEAR-Studie bestätigt. Über die Zeit wurde eine Verbesserung der Albuminurie erzielt. Zu Studientag 85 reduzierte sich das Albumin:Kreatinin Verhältnis bei 20/20 Patienten der Prednison-Gruppe um -71,1 % (GM) im Vergleich zu Baseline. Bei 18/20 Patienten der Avacopan-Gruppe fiel die Verbesserung mit -85,9 % (GM) hingegen deutlich größer aus.

In Abhängigkeit der Albuminurie zur Baseline trat sowohl unter Prednison als auch unter Avacopan eine Reduktion der Albuminurie ein. Lag bei den Patienten eine geringe Albuminurie zur Baseline von 10-300 mg/g vor, so wurde in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Albumin:Kreatinin Verhältnisses beobachtet, jedoch war das Ausmaß der Verbesserung unter Prednison-Behandlung größer. So wurde zu Studienwoche 26 eine Reduktion im Vergleich zur Baseline von -71,01 % in der Prednison-Gruppe bei 50/54 Patienten und bei 41/44 Patienten der Avacopan-Gruppe von -54,74 % (GM) erzielt. Zu Studienwoche 52 fiel der Unterschied zwischen beiden Behandlungen geringer aus. Die Reduktion der Albuminurie belief sich nun bei 46/54 Patienten der Prednison-Gruppe auf -75,32 % (GM) und bei 39/44 Patienten der Avacopan-Gruppe auf -71,92 % (GM). Auch bei erhöhter Albuminurie von > 300 mg/g zur Baseline war die Reduktion der Albuminurie unter der Therapie mit Prednison im Vergleich zur Therapie mit Avacopan numerisch betrachtet geringfügig überlegen. Beispielsweise wurde zu Studienwoche 26 eine Verbesserung von -69,47 % (GM) in der Prednison-Gruppe und von -67,65 % (GM) in der Avacopan-Gruppe berichtet.

Da keine weiterführenden statistischen Analysen durchgeführt wurden, kann keine Aussage zu möglichen statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden getroffen werden. Auch wenn

die Effekte in der ADVOCATE- und CLEAR-Studie gleichgerichtet sind und einen Beleg für die Wirksamkeit von Avacopan im Vergleich zu Prednison anzeigen, ist somit für den Endpunkt Albuminurie kein Zusatznutzen für Avacopan in der ITT-Population belegbar.

Entzündungsaktivität der Niere

Tabelle 4-13: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^{c,d}				
Baseline^e				
N	134	134	-	-
n (%)	130 (97,0)	127 (94,8)	-	
MW	1321,51	1359,92	-	
GM	947,76	983,84	-	
Min	159,6	137,7	-	
Median	994,25	962,20	-	
Max	6525,2	6145,2	-	
26 Wochen				
N	134	134	-	-
n (%)	117 (87,3)	106 (79,1)	-	
MW	434,74	403,50	-	
GM	336,59	311,04	-	
Min	88,6	76,1	-	
Median	302,90	303,55	-	
Max	3718,2	4683,7	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 26 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	134	134	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	117 (87,3)	106 (79,1)	-	
MW	0,49	0,44	-	
GM	0,35	0,32	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,35	0,35	-	
Max	2,0	2,5	-	
LS-MW (SEM)	0,36 (1,057)	0,33 (1,059)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,33; 0,41	0,30; 0,37	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	0,91 (1,084)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,78; 1,07	
LS-MW Verhältnis p-Wert ^f	-	-	0,2505	
52 Wochen				
N	134	134	-	-
n (%)	108 (80,6)	106 (79,1)	-	
MW	354,13	314,41	-	
GM	274,64	252,10	-	
Min	67,3	73,6	-	
Median	262,35	240,30	-	
Max	2589,0	2194,1	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 52 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	134	134	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	108 (80,6)	106 (79,1)	-	
MW	0,47	0,38	-	
GM	0,30	0,27	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,30	0,29	-	
Max	3,0	1,7	-	
LS-MW (SEM)	0,29 (1,059)	0,27 (1,060)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,26; 0,33	0,24; 0,30	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	0,90 (1,086)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,77; 1,06	
LS-MW Verhältnis p-Wert ^f	-	-	0,2223	
CLEAR-Studie^c				
Baseline^e				
N	20	21	-	-
n (%)	20 (100)	21 (100)	-	
MW	897,205	1347,529	-	
GM	752,237	806,083	-	
Min	171,20	107,20	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Median	824,050	948,000	-	
Max	2430,00	6075,70	-	
Tag 85				
N	20	21	-	-
n (%)	20 (100)	19 (90,5)	-	
MW	504,870	600,558	-	
GM	425,920	373,536	-	
Min	155,50	89,20	-	
Median	395,000	423,700	-	
Max	1739,70	4003,00	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	20	21	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	20 (100)	19 (90,5)	-	
MW	0,624	0,606	-	
GM	0,566	0,504	-	
Min	0,27	0,09	-	
Median	0,543	0,578	-	
Max	1,41	1,59	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^g)	-	-	0,7305	
LS-MW (MMRM-Analyse ^g)	-	-	0,94	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^g)	-	-	0,65; 1,35	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; GM: Geometrisches Mittel; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; MMRM: Mixed Model Repeated Measures</p> <p>^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo</p> <p>^c Entzündungsaktivität der Niere wurde über das MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1):Kreatinin Verhältnis im Urin bestimmt. Die MCP-1-Konzentration wurde auf das Kreatinin standardisiert und als pg MCP-1/mg Kreatinin dargestellt.</p> <p>^d ADVOCATE-Studie: Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere wird in der Subgruppe der Patienten mit einer Nierenerkrankung bei Studienbeginn analysiert. Diese ist definiert als Patienten, die bei der Screening-Untersuchung mindestens eine der Nierenkomponenten des BVAS aufweisen:</p> <p>^e Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>^f Zweiseitiger p-Wert mit Fehlerrate vom Typ I bei $\alpha=0,05$.</p> <p>^g Für die MMRM-Analyse wurden die Faktoren: die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen</p>				

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate.				

In der ADVOCATE-Studie konnte die Entzündungsaktivität der Niere, gemessen als MCP-1:Kreatinin Verhältnis, deutlich gesenkt werden. Hierbei war über die gesamte Studiendauer und die Nachbeobachtungsphase die Wirksamkeit zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar. Beispielsweise wiesen 108/134 Patienten der Prednison-Gruppe zu Studienwoche 52 ein MCP-1:Kreatinin Verhältnis von 274,64 pg/mg und 106/134 Patienten der Avacopan-Gruppe von 252,10 pg/mg auf, was einer Reduktion im Vergleich zur Baseline von -70,10 % (GM) bzw. -72,89 % (GM) entsprach. In der CLEAR-Studie wurden die Ergebnisse der ADVOCATE-Studie bestätigt. Die Reduktion des MCP-1:Kreatinin Verhältnisse fiel unter der Behandlung mit Avacopan größer als unter der Behandlung mit Prednison aus.

Da der Vorteil von Avacopan hinsichtlich der Verbesserung des MCP-1:Kreatinin Verhältnisses im Vergleich zu Prednison nur numerisch und nicht statistisch signifikant war, ist der Zusatznutzen von Avacopan im Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere nicht belegbar.

Organschäden

Tabelle 4-14: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Organschäden in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^c				
Baseline^d				
N	164	165	-	-
n (%)	163 (99,4)	165 (100)	-	
MW	0,72	0,66	-	
SD	1,393	1,544	-	
SEM	0,109	0,120	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,00	0,00	-	
Max	8,0	9,0	-	
26 Wochen				
N	164	165	-	-
n (%)	155 (58,7)	161 (97,6)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	1,79	1,83	-	
SD	1,367	1,640	-	
SEM	0,110	0,129	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	2,00	2,00	-	
Max	8,0	9,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	165	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	155 (58,7)	161 (97,6)	-	
MW	1,03	1,16	-	
SD	1,013	1,277	-	
SEM	0,081	0,101	-	
Min	-2,0	-1,0	-	
Median	1,00	1,00	-	
Max	3,0	8,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	0,95 (0,093)	1,05 (0,091)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	0,77; 1,13	0,87; 1,23	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	0,10 (0,118)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,13; 0,33	
LS-MW Unterschied p-Wert ^e	-	-	0,4038	
Hedges' g	-	-	0,0476	
Hedges' g SEM	-	-	0,1125	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1739; 0,2690	
52 Wochen				
N	164	165	-	-
n (%)	151 (92,1)	150 (90,9)	-	
MW	1,95	1,99	-	
SD	1,368	1,711	-	
SEM	0,111	0,140	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	2,00	2,00	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Max	8,0	9,0	-	
Absolute Änderung der Messung am in Woche 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	165	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	151 (92,1)	150 (90,9)	-	
MW	1,23	1,28	-	
SD	1,086	1,322	-	
SEM	0,088	0,108	-	
Min	-2,0	-1,0	-	
Median	1,00	1,00	-	
Max	4,0	8,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	1,13 (0,094)	1,16 (0,092)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	0,95; 1,32	0,98; 1,34	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	0,03 (0,118)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,20; 0,26	
LS-MW Unterschied p-Wert ^e	-	-	0,7868	
Hedges' g	-	-	0,0146	
Hedges' g SEM	-	-	0,1153	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,2122; 0,2415	
CLEAR-Studie^c				
Baseline^d				
N	20	21	-	-
n (%)	20 (100)	21 (100)	-	
MW	1,2	0,5	-	
SD	1,35	1,21	-	
Min	0	0	-	
Median	1,0	0,0	-	
Max	5	4	-	
Tag 85				
N	20	21	-	-
n (%)	20 (100)	19 (90,5)	-	
MW	1,8	0,8	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	1,88	1,51	-	
Min	0	0	-	
Median	1,0	0,0	-	
Max	8	5	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	20	21	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	20 (100)	19 (90,5)	-	
MW	0,7	0,2	-	
SD	0,81	0,54	-	
Min	0	0	-	
Median	0,5	0,0	-	
Max	3	2	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^f)	-	-	0,2041	
LS-MW (MMRM-Analyse ^f)	-	-	-0,39	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^f)	-	-	-1,00; 0,22	
p-Wert (ANCOVA ^g)	-	-	0,0866	
LS-MW (ANCOVA ^g)	-	-	-0,37	
95 %-KI (ANCOVA ^g)	-	-	-0,80; 0,06	
Prozentuale Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	20	21	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	12 (60)	5 (23,8)	-	
MW	41,11	45,00	-	
SD	59,871	87,321	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	16,67	0,00	-	
Max	200,0	200,0	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^f)	-	-	0,7838	
LS-MW (MMRM-Analyse ^f)	-	-	11,11	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^f)	-	-	-71,86; 94,08	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
p-Wert (ANCOVA [§])	-	-	0,8034	
LS-MW (ANCOVA [§])	-	-	9,91	
95 %-KI (ANCOVA [§])	-	-	-72,24; 92,06	

N: Patientenzahl der ITT-Population, n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; VDI: Vasculitis Damage Index; ANCOVA: Analysis of Covariance; MMRM: Mixed Model Repeated Measures

^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo

^c Das Ausmaß an Organschäden der Studienpatienten wurde mittels des Vasculitis Damage Index (VDI) erhoben. Der Endpunkt Organschäden wurde als Ausmaß des Anstieges des VDI-Wertes im Verlauf der Behandlungsphase operationalisiert und vor der Verabreichung der Studienmedikation erhoben. Der Gesamtscore kann dabei Werte zwischen 0 (kein Schaden) und 64 Punkten (maximaler rechnerisch möglicher Organschaden) betragen.

^d Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.

^e Mit Hilfe von MMRM-Modellen berechnet, die auf den VDI-Wert zur Baseline, die Behandlungsgruppe, den Besuch, die Interaktion zwischen Behandlung und Besuch und die Stratifikationsfaktoren als Kovariaten beruhen. Zu den Stratifizierungsfaktoren zählen der AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), der AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).

^f In der MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate.

[§] ANCOVA wurde zur Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Darin wurden die Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate genutzt.

Anhand des VDI wurde deutlich, dass die Patienten während der ADVOCATE- und der CLEAR-Studie keine gravierenden Organschäden entwickelten, weil der VDI-Gesamtscore gering und über den Studienverlauf nahezu stabil geblieben war. Beispielsweise hatte sich der VDI-Gesamtscore zu Studienwoche 52 bei 151/164 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,23 Punkte (SD = 1,09) auf 1,95 Punkte (SD = 1,37) im Vergleich zur Baseline geändert. In der Avacopan-Gruppe wurden bei 150/166 Patienten vergleichbare Werte erfasst, und zwar ein VDI-Gesamtscore von durchschnittlich 1,99 Punkten (SD = 1,71) bzw. einer Änderung im Vergleich zur Baseline von 1,23 Punkten (SD = 1,32). Es lagen in beiden Studien gleichgerichtete Effekte vor.

Die Therapie konnte somit vor der Entstehung gravierender Organschäden schützen, wobei die Wirksamkeit zwischen Prednison und Avacopan in beiden Studien vergleichbar war. Aus dem Grund ist kein Zusatznutzen für Avacopan belegbar.

ANCA-Status

Tabelle 4-15: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt ANCA-Status in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^c				
PR3: 26 Wochen				
N	68	68	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	38 (55,9)	28 (41,2)	-	
Unterschied (%)	-	-	-14,7	
p-Wert ^d	-	-	0,1226	
OR ^e	-	-	0,5575	
OR 95 %-KI	-	-	0,2839; 1,0947	
RR	-	-	0,7403	
RR 95 %-KI	-	-	0,5217; 1,0503	
RD	-	-	-0,1471	
RD 95 %-KI	-	-	-0,3279; 0,0338	
52 Wochen				
N	67	66	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	25 (37,3)	31 (47,0)	-	
Unterschied (%)	-	-	9,7	
p-Wert ^d	-	-	0,4378	
OR ^e	-	-	1,3896	
OR 95 %-KI	-	-	0,7013; 2,7535	
RR	-	-	1,2066	
RR 95 %-KI	-	-	0,8168; 1,7824	
RD	-	-	0,0816	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1011; 0,2643	
MPO				
26 Wochen				
N	83	85	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	25 (30,1)	13 (15,3)	-	
Unterschied (%)	-	-	-14,8	
p-Wert ^d	-	-	0,0347	
OR ^e	-	-	0,4272	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
OR 95 %-KI	-	-	0,2030; 0,8991	
RR	-	-	0,5170	
RR 95 %-KI	-	-	0,2875; 0,9297	
RD	-	-	-0,1483	
RD 95 %-KI	-	-	-0,2851; -0,0115	
52 Wochen				
N	85	84	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	30 (35,3)	20 (23,8)	-	
Unterschied (%)	-	-	-11,5	
p-Wert ^d	-	-	0,1424	
OR ^e	-	-	0,5783	
OR 95 %-KI	-	-	0,2975; 1,1245	
RR	-	-	0,6801	
RR 95 %-KI	-	-	0,4241; 1,0905	
RD	-	-	-0,1148	
RD 95 %-KI	-	-	-0,2631; 0,0334	
CLEAR-Studie^c				
Tag 85				
PR3				
N	10	8	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	2 (20)	2 (25)	-	
Unterschied (%)	-	5,0	-	
MPO				
N	10	13	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	1 (10)	0 (0,0)	-	
Unterschied (%)	-	-10,0	-	
<p>N: Patientenzahl mit entsprechendem ANCA-Status zur Baseline; n: Anzahl der Patienten, die ANCA-negativ wurden; KI: Konfidenzintervall OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Proteinase 3</p> <p>^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo</p> <p>^c Zur Baseline wurde der ANCA-Status der Patienten ermittelt und im Laufe der Studienphase überprüft, wie viele Patienten ANCA-negativ wurden. Im Fokus stand der Nachweis von PR3 und MPO Antikörpern, die mittels ELISA in IU/ml nachgewiesen wurden. Zu den entsprechenden Studienzeitpunkten wurde die Anzahl der Patienten angegeben (numerisch und prozentual), bei denen keine Antikörper mehr nachgewiesen werden</p>				

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
konnten. Darüber hinaus wird der Unterschied in Prozent zum Kontrollarm ermittelt.				
^d Der p-Wert der ADVOCATE-Studie ist zweiseitig und wurde aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet.				
^e Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten.				

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

Der ANCA-Status wird zur Klassifizierung von AAV herangezogen und steht derzeit im unklaren Zusammenhang mit den Symptomen der Erkrankung. Die Wirksamkeit von Avacopan ist auf den Endpunkt ANCA-Status nicht belegbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-16: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kategorie Morbidität: Änderung der VAS- und Index-Werte des EQ-5D-5L Fragebogens

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^c				
EQ-5D-5L (VAS-Wert^d)				
Baseline^e				
N	164	166	-	-
n (%)	162 (98,8)	166 (100)	-	
MW	63,4	65,8	-	
SD	22,65	19,49	-	
SEM	1,78	1,51	-	
Min	0	12	-	
Median	70,0	70,0	-	
Max	100	100	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	150 (91,5)	153 (92,2)	-	
MW	71,1	74,9	-	
SD	19,55	16,12	-	
SEM	1,60	1,30	-	
Min	5	15	-	
Median	75,0	75,0	-	
Max	100	100	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^e				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	150 (91,5)	153 (92,2)	-	
MW	7,1	9,0	-	
SD	22,37	18,48	-	
SEM	1,83	1,49	-	
Min	-65	-35	-	
Median	5,0	8,0	-	
Max	80	70	-	
LS-MW (SEM) ^f	5,5 (1,39)	9,1 (1,38)	-	
LS-MW 95 %-KI ^f	2,8; 8,2	6,4; 11,8	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^f	-	-	3,6 (1,84)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^f	-	-	-0,1; 7,2	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{f,g}	-	-	0,0533	
Hedges' g	-	-	0,1121	
Hedges' g SEM	-	-	0,1150	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1142; 0,3384	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	146 (89)	149 (89,8)	-	
MW	73,1	78,5	-	
SD	20,29	15,36	-	
SEM	1,68	1,26	-	
Min	5	35	-	
Median	80,0	80,0	-	
Max	100	100	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^e				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	146 (89)	149 (89,8)	-	
MW	9,0	13,1	-	
SD	22,99	19,48	-	
SEM	1,90	1,60	-	
Min	-70	-50	-	
Median	10,0	10,0	-	
Max	95	75	-	
LS-MW (SEM) ^f	7,1 (1,41)	13,0 (1,39)	-	
LS-MW 95 %-KI ^f	4,3; 9,8	10,3; 15,7	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^f	-	-	5,9 (1,86)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^f	-	-	2,3; 9,6	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{f,g}	-	-	0,0015	
Hedges' g	-	-	0,1842	
Hedges' g SEM	-	-	0,1167	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0455; 0,4139	
EQ-5D-5L: Index-Wert^h				
Baseline^e				
N	164	166	-	-
n (%)	160 (97,6)	166 (100)	-	
MW	0,7740	0,7518	-	
SD	0,22365	0,23612	-	
SEM	0,01768	0,01833	-	
Min	-0,018	-0,021	-	
Median	0,8350	0,8280	-	
Max	1,000	1,000	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	146 (89)	152 (91,6)	-	
MW	0,7822	0,7886	-	
SD	0,21324	0,22957	-	
SEM	0,01765	0,01862	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	-0,134	-0,423	-	
Median	0,8265	0,8300	-	
Max	1,000	1,000	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^e				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	146 (89)	152 (91,6)	-	
MW	0,0042	0,0368	-	
SD	0,19661	0,24710	-	
SEM	0,01627	0,02004	-	
Min	-0,654	-1,423	-	
Median	0,0000	0,0000	-	
Max	0,746	0,788	-	
LS-MW (SEM) ^f	-0,0010 (0,01462)	0,0229 (0,01438)	-	
LS-MW 95 %-KI ^f	-0,0297; 0,0277	-0,0054; 0,0511	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^f	-	-	0,0239 (0,01933)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^f	-	-	-0,0141; 0,0618	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{f,g}	-	-	0,2168	
Hedges' g	-	-	0,0714	
Hedges' g SEM	-	-	0,1159	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1567; 0,2996	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	145 (88,4)	149 (89,8)	-	
MW	0,7792	0,8091	-	
SD	0,21088	0,19586	-	
SEM	0,01751	0,01605	-	
Min	-0,157	0,144	-	
Median	0,8140	0,8370	-	
Max	1,000	1,000	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^e				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	145 (88,4)	149 (89,8)	-	
MW	0,0045	0,0682	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	0,20009	0,21630	-	
SEM	0,01662	0,01772	-	
Min	-0,845	-0,515	-	
Median	0,0000	0,0010	-	
Max	0,746	0,788	-	
LS-MW (SEM) ^f	-0,0038 (0,01471)	0,0474 (0,01451)	-	
LS-MW 95 %-KI ^f	-0,0327; 0,0251	0,0189; 0,0759	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^f	-	-	0,0512 (0,01950)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^f	-	-	0,0130; 0,0895	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{f,g}	-	-	0,0088	
Hedges' g	-	-	0,1527	
Hedges' g SEM	-	-	0,1168	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0772; 0,3827	
CLEAR-Studie^{c,i}				
EQ-5D-5L: VAS-Wert^d				
Baseline^e				
N	11	13	-	-
n (%)	9 (81,8)	9 (69,2)	-	
MW	68,9	69,4	-	
SD	14,95	18,10	-	
Min	40	25	-	
Median	75,0	75,0	-	
Max	85	85	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	9 (81,8)	7 (53,8)	-	
MW	65,6	78,3	-	
SD	15,30	10,36	-	
Min	40	60	-	
Median	70,0	75,0	-	
Max	80	90	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	11	13	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	9 (81,8)	7 (53,8)	-	quantifizierbarer Zusatznutzen
MW	-3,3	4,0	-	
SD	13,23	4,69	-	
Min	-30	0	-	
Median	0,0	5,0	-	
Max	15	13	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^j)	-	-	0,0464	
LS-MW (MMRM-Analyse ^j)	-	-	13,83	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^j)	-	-	0,23; 27,44	
Prozentuale Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	11	13	-	Zusatznutzen nicht belegbar
n (%)	9 (81,8)	7 (53,8)	-	
MW	-3,33	5,23	-	
SD	18,953	6,241	-	
Min	-37,5	0,0	-	
Median	0,00	5,88	-	
Max	25,0	17,3	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^j)	-	-	0,0811	
LS-MW (MMRM-Analyse ^j)	-	-	27,40	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^j)	-	-	-3,51; 58,31	
EQ-5D-5L: Index-Wert^h				
Baseline^e				
N	11	13	-	-
n (%)	9 (81,8)	9 (69,2)	-	
MW	0,884	0,909	-	
SD	0,1257	0,1549	-	
Min	0,691	0,577	-	
Median	0,879	1,000	-	
Max	1,000	1,000	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	9 (81,8)	7 (53,8)	-	
MW	0,841	0,934	-	
SD	0,1381	0,0916	-	
Min	0,555	0,805	-	
Median	0,874	0,999	-	
Max	1,000	1,000	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	11	13	-	Zusatznutzen nicht belegbar
n (%)	9 (81,8)	7 (53,8)	-	
MW	-0,043	-0,047	-	
SD	0,1718	0,0721	-	
Min	-0,445	-0,194	-	
Median	0,000	-0,001	-	
Max	0,126	0,000	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^j)	-	-	0,3241	
LS-MW (MMRM-Analyse ^j)	-	-	0,068	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^j)	-	-	-0,07; 0,20	
Prozentuale Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	11	13	-	Zusatznutzen nicht belegbar
n (%)	9 (81,8)	7 (53,8)	-	
MW	-3,36	-4,82	-	
SD	18,126	7,248	-	
Min	-44,5	-19,4	-	
Median	0,00	-0,10	-	
Max	17,1	0,0	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^j)	-	-	0,4416	
LS-MW (MMRM-Analyse ^j)	-	-	6,590	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^j)	-	-	-10,47; 23,65	
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; VAS: Visual Analog Scale; MMRM: Mixed Model Repeated Measures				
^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten				

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo				
^c Für die Erhebung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen EQ-5D-5L als VAS- und Index-Erhebungsform verwendet.				
^d Beim VAS-Wert wird auf einer standardisierten, vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100 die empfundene Lebensqualität auf den einzelnen Dimensionen bewertet. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.				
^e Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.				
^f Mit Hilfe von MMRM-Modellen berechnet, die auf der Behandlungsgruppe, den Besuch, die Interaktion zwischen Behandlung und Besuch und die Stratifikationsfaktoren als Faktoren beruhen. Zu den Stratifizierungsfaktoren zählen der AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), der AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)). Als Kovariante wurde der Baselinewert herangezogen.				
^g Der p-Wert ist zweiseitig und wurde mittels t-Test berechnet				
^h Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass ein optimal gesunder Mensch ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert < 0 (variabel) bedeutet den schlechtmöglichen Gesundheitszustand.				
ⁱ CLEAR-Studie: Die Darstellung beschränkt sich auf die Patienten in Studienphase 3.				
^j In der MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite miteinbezogen. Der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) sowie der Baseline-Wert dienten als Kovariaten.				

Gemessen am VAS-Wert des EQ-5D-5L Fragebogens haben die Patienten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Baseline als moderat eingeschätzt. Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe nahm der durchschnittliche VAS-Wert über die Studiendauer der ADVOCATE-Studie zu, allerdings fiel die Verbesserung und die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Avacopan deutlich größer aus. Zu Studienwoche 26 wurde knapp ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Avacopans verfehlt. Zu Studienwoche 52 war der Behandlungsunterschied von 5,9 Punkten zugunsten Avacopans statistisch relevant (Hedges'g = 0,1842; 95 %-KI = [-0,0455; 0,4139]; p = 0,0015). 146/164 Patienten der Prednison-Gruppe hatten zu Studienwoche 52 den VAS-Wert im Schnitt mit 73,1 Punkten (SD = 20,29) und damit einer Änderung von 9,0 Punkten (SD = 22,99) im Vergleich zur Baseline bewertet. 149/166 Patienten der Avacopan-Gruppe hingegen erzielten im Mittel einen VAS-Wert von 78,5 Punkten (SD = 15,36). Der Anstieg von 13,1 Punkten (SD = 19,48) im Vergleich zur Baseline zeigt zudem eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Avacopan an.

Dieser positive Effekt von Avacopan auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist auch in der CLEAR-Studie zu beobachten. Während bei den Patienten der Prednison-Gruppe zu Studientag 85 der VAS-Wert im Schnitt um -3,3 Punkte (SD = 13,23) abnahm, ist er unter Therapie mit Avacopan um mittlere 4,0 Punkte (SD = 4,69) angestiegen. Der Behandlungseffekt war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (95 %-KI = [0,23; 27,44]; p = 0,0464).

Der Index-Wert des EQ-5D-5L Fragebogens ist ebenfalls während der Studienphase stabil geblieben. Nur zu Studienwoche 52 lag in der ADVOCATE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten Avacopans vor (Hedges'g = 0,1527; 95 %-KI = [-0,0772; 0,3827]; p = 0,0088). Alle übrigen Index-Werte waren zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe vergleichbar. Diese Stabilisierung des Index-Wertes und damit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der CLEAR-Studie bestätigt.

In der ADVOCATE-Studie lagen sowohl beim VAS-Wert als auch beim Index-Wert statistisch signifikante Unterschiede zugunsten Avacopans vor. Beim VAS-Wert wurde zu Studienwoche 52 eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline unter Avacopan erzielt. Da beim Index-Wert das 95 %-KI nicht vollständig außerhalb des irrelevanten Bereichs liegt, lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte klinisch relevant sind. In der CLEAR-Studie wurde ebenfalls beim VAS-Wert eine statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans erzielt. Da keine weiterführenden statistischen Berechnungen vorliegen, ist der Zusatznutzen von Avacopan im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Allgemeine Lebensqualität

Tabelle 4-17: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeine Lebensqualität in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Fragebogen SF-36

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^c				
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	160 (97,6)	166 (100)	-	
MW	42,136	44,180	-	
SD	13,3035	12,6542	-	
SEM	1,0517	0,9822	-	
Min	10,33	9,88	-	
Median	42,278	44,636	-	
Max	71,31	69,27	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	147 (89,6)	154 (92,8)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	47,027	49,423	-	
SD	11,4936	10,6313	-	
SEM	0,9480	0,8567	-	
Min	12,99	8,58	-	
Median	48,949	52,441	-	
Max	67,35	67,72	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	147 (89,6)	154 (92,8)	-	
MW	4,722	5,190	-	
SD	13,8319	11,7422	-	
SEM	1,1408	0,9462	-	
Min	-30,57	-29,68	-	
Median	4,343	3,317	-	
Max	56,04	33,30	-	
LS-MW (SEM) ^e	3,271 (0,8403)	4,849 (0,8273)		
LS-MW 95 %-KI ^e	1,621; 4,921	3,225; 6,473		
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	1,578 (1,1154)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,611; 3,768	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,1575	
Hedges' g	-	-	0,0813	
Hedges' g SEM	-	-	0,1154	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1457; 0,3084	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	144 (87,8)	148 (89,2)	-	
MW	48,782	50,851	-	
SD	10,7550	9,7866	-	
SEM	0,8962	0,8045	-	
Min	16,08	27,97	-	
Median	50,408	53,342	-	
Max	66,42	72,17	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen
n (%)	144 (87,8)	148 (89,2)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	6,309	6,831	-	belegbar
SD	13,4306	12,2263	-	
SEM	1,1192	1,0050	-	
Min	-33,82	-28,59	-	
Median	4,159	4,881	-	
Max	53,21	38,00	-	
LS-MW (SEM) ^e	4,694 (0,8491)	6,394 (0,8406)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	3,027; 6,361	4,744; 8,044	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	1,700 (1,1311)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	1,700; 3,920	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,1333	
Hedges' g	-	-	0,0877	
Hedges' g SEM	-	-	0,1171	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1428; 0,3182	
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	160 (97,6)	165 (99,4)	-	
MW	40,135	39,236	-	
SD	10,4853	10,2815	-	
SEM	0,8289	0,8004	-	
Min	12,16	14,41	-	
Median	41,132	39,968	-	
Max	60,43	62,72	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	147 (89,6)	153 (92,2)	-	
MW	42,052	44,161	-	
SD	10,4127	10,2911	-	
SEM	0,8588	0,8320	-	
Min	8,99	16,75	-	
Median	43,397	45,256	-	
Max	59,78	60,52	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	147 (89,6)	153 (92,2)	-	Zusatznutzen belegbar
MW	1,798	4,754	-	
SD	10,6917	10,6131	-	
SEM	0,8818	0,8580	-	
Min	-27,11	-43,12	-	
Median	0,935	3,798	-	
Max	33,05	32,97	-	
LS-MW (SEM) ^e	1,344 (0,7432)	4,445 (0,7332)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	-0,116; 2,803	3,005; 5,884	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	3,101 (0,9824)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	1,172; 5,030	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0017	
Hedges' g	-	-	0,1818	
Hedges' g SEM	-	-	0,1157	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0460; 0,4095	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	144 (87,8)	147 (88,6)	-	
MW	43,111	44,772	-	
SD	10,8021	9,7117	-	
SEM	0,9002	0,8010	-	
Min	9,84	18,65	-	
Median	44,613	46,220	-	
Max	60,88	61,75	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	144 (87,8)	147 (88,6)	-	
MW	3,431	5,291	-	
SD	11,0268	11,0114	-	
SEM	0,9189	0,9082	-	
Min	-33,28	-30,46	-	
Median	2,956	3,974	-	
Max	34,15	33,53	-	
LS-MW (SEM) ^e	2,626 (0,7505)	4,980 (0,7435)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LS-MW 95 %-KI ^e	1,153; 4,100	3,520; 6,440	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	2,354 (0,9952)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	0,400; 4,308	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0183	
Hedges' g	-	-	0,1383	
Hedges' g SEM	-	-	0,1174	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0927; 0,3693	
Körperliche Schmerzen				
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	161 (98,2)	166 (100)	-	
MW	52,71	51,40	-	
SD	32,727	30,623	-	
SEM	2,579	2,377	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	51,00	51,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	149 (90,9)	154 (92,8)	-	
MW	63,85	67,64	-	
SD	27,569	27,941	-	
SEM	2,259	2,252	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	62,00	74,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	149 (90,9)	154 (92,8)	-	
MW	10,95	15,70	-	
SD	35,252	32,853	-	
SEM	2,888	2,647	-	
Min	-88,0	-78,0	-	
Median	9,00	10,00	-	
Max	100,0	100,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LS-MW (SEM) ^e	9,82 (2,197)	14,75 (2,164)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	5,51; 14,13	10,50; 19,00	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	4,93 (2,910)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,78; 10,65	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0905	
Hedges' g	-	-	0,0971	
Hedges' g SEM	-	-	0,1150	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1292; 0,3234	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	65,40	68,84	-	
SD	27,555	27,634	-	
SEM	2,288	2,256	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	62,00	74,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	14,46	16,84	-	
SD	35,772	34,657	-	
SEM	2,971	2,830	-	
Min	-100,0	-69,0	-	
Median	19,00	10,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	11,87 (2,220)	16,12 (2,185)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	7,51; 16,23	11,83; 20,41	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	4,26 (2,945)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-1,53; 10,04	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,1488	
Hedges' g	-	-	0,0840	
Hedges' g SEM	-	-	0,1165	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1453; 0,3133	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	161 (98,2)	166 (100)	-	
MW	51,11	51,44	-	
SD	19,205	20,650	-	
SEM	1,514	1,603	-	
Min	10,0	5,0	-	
Median	52,00	52,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	148 (90,2)	154 (92,8)	-	
MW	49,59	54,71	-	
SD	20,339	20,173	-	
SEM	1,672	1,626	-	
Min	10,0	10,0	-	
Median	47,00	55,00	-	
Max	100,0	97,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	148 (90,2)	154 (92,8)	-	
MW	-2,40	3,25	-	
SD	18,408	19,914	-	
SEM	1,513	1,605	-	
Min	-47,0	-57,0	-	
Median	-3,00	5,00	-	
Max	45,0	92,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	-2,89 (1,428)	3,12 (1,405)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	-5,70; -0,09	0,36; 5,88	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	6,01 (1,885)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	2,31; 9,71	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0015	
Hedges' g	-	-	0,1830	
Hedges' g SEM	-	-	0,1154	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0440; 0,4100	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	52,53	57,32	-	
SD	22,418	20,463	-	
SEM	1,862	1,671	-	
Min	5,0	5,0	-	
Median	52,00	57,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	0,89	6,35	-	
SD	19,528	21,262	-	
SEM	1,622	1,736	-	
Min	-52,0	-50,0	-	
Median	2,00	5,00	-	
Max	50,0	90,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	-0,17 (1,442)	5,84 (1,420)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	-3,01; 2,66	3,05; 8,63	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	6,02 (1,906)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	2,27; 9,76	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0017	
Hedges' g	-	-	0,1834	
Hedges' g SEM	-	-	0,1167	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0463; 0,4131	
Physisches Wohlbefinden				
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	161 (98,2)	166 (100)	-	
MW	62,55	67,20	-	
SD	22,382	20,192	-	
SEM	1,764	1,567	-	
Min	0,0	5,0	-	
Median	65,00	70,00	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	148 (90,2)	154 (92,8)	-	
MW	71,96	75,91	-	
SD	19,532	17,772	-	
SEM	1,606	1,432	-	
Min	10,0	10,0	-	
Median	75,00	80,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	148 (90,2)	154 (92,8)	-	
MW	9,29	8,80	-	
SD	21,492	16,901	-	
SEM	1,767	1,362	-	
Min	-50,0	-50,0	-	
Median	10,00	5,00	-	
Max	85,0	50,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	6,84 (1,331)	8,29 (1,318)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	4,23; 9,45	5,70; 10,87	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	1,44 (1,771)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-2,03; 4,92	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,4150	
Hedges' g	-	-	0,0467	
Hedges' g SEM	-	-	0,1151	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1799; 0,2732	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	144 (87,8)	148 (89,2)	-	
MW	75,40	78,16	-	
SD	17,986	17,944	-	
SEM	1,499	1,475	-	
Min	25,0	30,0	-	
Median	80,00	85,00	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	144 (87,8)	148 (89,2)	-	
MW	12,17	11,44	-	
SD	21,553	18,037	-	
SEM	1,796	1,483	-	
Min	-45,0	-40,0	-	
Median	10,00	10,00	-	
Max	80,0	65,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	9,66 (1,347)	10,89 (1,337)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	7,01; 12,30	8,26; 13,51	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	1,23 (1,796)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-2,30; 4,76	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,4940	
Hedges' g	-	-	0,0400	
Hedges' g SEM	-	-	0,1171	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1904; 0,2704	
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	162 (98,8)	165 (99,4)	-	
MW	64,10	63,74	-	
SD	27,294	26,812	-	
SEM	2,144	2,087	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	70,00	70,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	150 (91,5)	153 (92,2)	-	
MW	67,90	71,93	-	
SD	26,076	25,721	-	
SEM	2,129	2,079	-	
Min	0,0	0,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Median	75,00	80,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	150 (91,5)	153 (92,2)	-	
MW	3,14	8,42	-	
SD	27,657	24,634	-	
SEM	2,258	1,992	-	
Min	-80,0	-75,0	-	
Median	0,00	5,00	-	
Max	95,0	80,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	1,88 (1,787)	7,31 (1,773)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	-1,62; 5,39	3,83; 10,79	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	5,43 (2,368)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	0,78; 10,08	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0222	
Hedges' g	-	-	0,1314	
Hedges' g SEM	-	-	0,1150	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0950; 0,3578	
52 Wochen				
N	164	166	-	
n (%)	145 (88,4)	149 (89,8)	-	
MW	70,58	73,93	-	
SD	25,838	24,717	-	
SEM	2,146	2,025	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	80,00	85,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	145 (88,4)	149 (89,8)	-	
MW	6,99	10,97	-	
SD	27,476	24,994	-	
SEM	2,282	2,048	-	
Min	-85,0	-65,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Median	5,00	5,00	-	
Max	85,0	90,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	4,82 (1,809)	9,55 (1,790)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	1,27; 8,37	6,03; 13,06	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	4,72 (2,399)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	0,01; 9,43	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0493	
Hedges' g	-	-	0,1145	
Hedges' g SEM	-	-	0,1167	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1153; 0,3442	
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^d				
N	164	166	-	
n (%)	162 (98,8)	166 (100)	-	
MW	67,08	67,77	-	
SD	29,950	30,242	-	
SEM	2,353	2,347	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	75,00	75,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	
n (%)	150 (91,5)	154 (92,8)	-	
MW	71,28	77,22	-	
SD	28,649	25,989	-	
SEM	2,339	2,094	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	75,00	83,33	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	150 (91,5)	154 (92,8)	-	
MW	4,00	9,09	-	
SD	35,862	31,157	-	
SEM	2,928	2,511	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	-100,0	-75,0	-	
Median	0,00	0,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	1,40 (2,183)	7,32 (2,158)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	-2,88; 5,68	3,09; 11,56	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	5,92 (2,910)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	0,21; 11,63	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0421	
Hedges' g	-	-	0,1164	
Hedges' g SEM	-	-	0,1148	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1095; 0,3423	
52 Wochen				
N	164	166	-	
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	74,54	79,00	-	
SD	25,980	24,572	-	
SEM	2,157	2,006	-	
Min	0,0	16,7	-	
Median	75,00	91,67	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	7,36	11,22	-	
SD	32,372	30,850	-	
SEM	2,688	2,519	-	
Min	-75,0	-66,7	-	
Median	0,00	0,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	4,14 (2,212)	9,38 (2,181)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	-0,21; 8,48	5,09; 13,66	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	5,24 (2,949)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,55; 11,03	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0759	
Hedges' g	-	-	0,1032	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Hedges' g SEM	-	-	0,1165	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1262; 0,3325	
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^d				
N	164	166	-	
n (%)	162 (98,8)	166 (100)	-	
MW	47,49	46,07	-	
SD	31,180	30,541	-	
SEM	2,450	2,370	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	50,00	50,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	
n (%)	150 (91,5)	154 (92,8)	-	
MW	57,83	65,67	-	
SD	28,390	27,990	-	
SEM	2,318	2,255	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	56,25	68,75	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	
n (%)	150 (91,5)	154 (92,8)	-	
MW	10,29	18,52	-	
SD	33,286	33,699	-	
SEM	2,718	2,716	-	
Min	-62,5	-100,0	-	
Median	9,38	12,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	7,52 (2,198)	16,78 (2,173)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	3,21; 11,84	12,52; 21,05	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	9,26 (2,919)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	3,53; 14,99	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0016	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Hedges' g	-	-	0,1815	
Hedges' g SEM	-	-	0,1150	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0447; 0,4077	
52 Wochen				
N	164	166	-	
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	62,46	65,88	-	
SD	29,394	29,159	-	
SEM	2,441	2,381	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	62,50	68,75	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	15,60	18,60	-	
SD	32,652	33,804	-	
SEM	2,712	2,760	-	
Min	-75,0	-100,0	-	
Median	18,75	18,75	-	
Max	93,8	100,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	12,27 (2,228)	17,12 (2,198)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	7,89; 16,64	12,81; 21,44	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	4,86 (2,961)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,96; 10,67	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,1014	
Hedges' g	-	-	0,0953	
Hedges' g SEM	-	-	0,1165	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1340; 0,3247	
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^d				
N	164	166	-	
n (%)	160 (97,6)	166 (100)	-	
MW	59,06	61,14	-	
SD	31,221	31,080	-	

Kein
Zusatznutzen
belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
SEM	2,468	2,412	-		
Min	0,0	0,0	-		
Median	62,50	62,50	-		
Max	100,0	100,0	-		
26 Wochen					
N	164	166	-		
n (%)	147 (89,6)	154 (92,8)	-		
MW	73,72	77,19	-		
SD	28,359	24,924	-		
SEM	2,339	2,008	-		
Min	0,0	0,0	-		
Median	75,00	87,50	-		
Max	100,0	100,0	-		
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d					
N	164	166	-		
n (%)	147 (89,6)	154 (92,8)	-		
MW	13,86	15,75	-		
SD	31,383	31,468	-		
SEM	2,588	2,536	-		
Min	-75,0	-62,5	-		
Median	12,50	12,50	-		
Max	100,0	100,0	-		
LS-MW (SEM) ^e	11,09 (2,037)	14,50 (2,002)	-	Kein Zusatznutzen belegbar	
LS-MW 95 %-KI ^e	7,09; 15,09	10,57; 18,43	-		
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	3,41 (2,704)		
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-1,90; 8,72		
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,2076		
Hedges' g	-	-	0,0725		
Hedges' g SEM	-	-	0,1153		
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1545; 0,2995		
52 Wochen					
N	164	166	-		
n (%)	144 (87,8)	149 (89,8)	-		
MW	75,95	80,62	-		
SD	28,013	22,249	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SEM	2,334	1,823	-	
Min	0,0	12,5	-	
Median	87,50	87,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	144 (87,8)	149 (89,8)	-	
MW	17,19	19,38	-	
SD	32,316	33,999	-	
SEM	2,693	2,785	-	
Min	-62,5	-75,0	-	
Median	12,50	12,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	13,56 (2,059)	18,06 (2,030)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	9,52, 17,60	14,08, 22,05	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	4,51 (2,740)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,87, 9,88	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,1005	
Hedges' g	-	-	0,0959	
Hedges' g SEM	-	-	0,1169	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1342; 0,3260	
Vitalität				
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	161 (98,2)	166 (100)	-	
MW	42,91	44,65	-	
SD	24,602	23,195	-	
SEM	1,939	1,800	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	37,50	43,75	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	148 (90,2)	154 (92,8)	-	
MW	51,44	57,01	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	23,181	22,287	-	
SEM	1,905	1,796	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	50,00	62,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	148 (90,2)	154 (92,8)	-	
MW	8,18	12,16	-	
SD	26,245	25,957	-	
SEM	2,157	2,092	-	
Min	-68,8	-50,0	-	
Median	6,25	6,25	-	
Max	75,0	75,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	6,42 (1,751)	12,03 (1,727)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	2,98; 9,86	8,63; 15,42	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	5,60 (2,314)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	1,06; 10,15	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0157	
Hedges' g	-	-	0,1389	
Hedges' g SEM	-	-	0,1152	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0879; 0,3657	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	144 (87,8)	148 (89,2)	-	
MW	55,69	59,50	-	
SD	23,605	21,718	-	
SEM	1,967	1,785	-	
Min	0,0	6,3	-	
Median	56,25	62,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	144 (87,8)	148 (89,2)	-	
MW	13,15	14,48	-	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	24,964	26,103	-	
SEM	2,080	2,146	-	
Min	-43,8	-56,3	-	
Median	9,38	12,50	-	
Max	87,5	75,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	10,48 (1,770)	14,36 (1,750)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	7,00; 13,96	10,92; 17,80	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	3,88 (2,346)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,73; 8,48	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0987	
Hedges' g	-	-	0,0965	
Hedges' g SEM	-	-	0,1171	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1340; 0,3270	
CLEAR-Studie^{e,g}				
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	45,491	50,981	-	
SD	8,8106	13,4335	-	
SEM	2,7862	4,4778	-	
Min	28,86	17,47	-	
Max	60,09	62,86	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	44,725	56,453	-	
SD	10,2805	4,1614	-	
SEM	3,2510	1,5729	-	
Min	26,62	50,89	-	
Max	58,05	61,87	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	-0,766	2,197	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	12,297	2,822	-	
SEM	3,888	1,066	-	
Min	-17,24	-0,99	-	
Max	22,67	7,72	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0076	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	13,697	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	3,799; 23,595	
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	40,476	44,886	-	
SD	8,3573	10,4566	-	
SEM	2,6428	3,4855	-	
Min	23,70	26,27	-	
Max	51,38	56,54	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	45,859	51,491	-	
SD	4,6106	5,9217	-	
SEM	1,4580	2,2382	-	
Min	37,83	39,73	-	
Max	50,76	57,96	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	5,383	4,863	-	
SD	8,521	6,391	-	
SEM	2,694	2,415	-	
Min	-5,31	-1,42	-	
Max	23,16	13,45	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,2553	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	4,467	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-3,328; 12,263	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Körperliche Schmerzen				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	67,7	71,9	-	
SD	30,94	37,05	-	
SEM	9,78	12,35	-	
Min	22	12	-	
Max	100	100	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	80,5	93,0	-	
SD	19,50	18,52	-	
SEM	6,17	7,00	-	
Min	52	51	-	
Max	100	100	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	12,8	14,0	-	
SD	23,28	24,60	-	
SEM	7,36	9,30	-	
Min	-32	0	-	
Max	40	59	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,2097	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	14,2	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-8,3; 36,7	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	45,0	66,2	-	
SD	20,70	16,26	-	
SEM	6,55	5,42	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	13	40	-	
Max	78	87	-	
Tag 85				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	50,7	61,8	-	
SD	13,89	20,04	-	-
SEM	4,39	7,58	-	
Min	31	32	-	
Max	70	87	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	5,7	-1,5	-	
SD	19,13	14,57	-	
SEM	6,05	5,51	-	
Min	-41	-17	-	Kein Zusatznutzen belegbar
Max	20	28	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0974	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	15,1	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-2,9; 33,0	
Physisches Wohlbefinden				
Baseline^d				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	66,0	81,7	-	
SD	16,63	19,53	-	-
SEM	5,26	6,51	-	
Min	35	35	-	
Max	85	100	-	
Tag 85				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	65,0	88,6	-	
SD	16,33	10,69	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SEM	5,16	4,04	-	
Min	30	70	-	
Max	85	100	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	-1,0	2,1	-	
SD	15,42	12,86	-	
SEM	4,88	4,86	-	
Min	-20	-20	-	
Max	30	20	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0073	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	19,2	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	5,4; 32,9	
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	67,0	74,4	-	
SD	20,84	33,02	-	
SEM	6,59	11,01	-	
Min	15	15	-	
Max	90	100	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	72,2	92,9	-	
SD	12,04	9,06	-	
SEM	3,81	3,43	-	
Min	45	75	-	
Max	85	100	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	5,2	11,4	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	22,14	22,31	-	
SEM	7,00	8,43	-	
Min	-35	-5	-	
Max	45	60	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0401	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	19,0	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,9; 37,1	
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	75,0	76,9	-	
SD	22,57	38,59	-	
SEM	7,14	12,86	-	
Min	42	0	-	
Max	100	100	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	75,0	95,2	-	
SD	26,94	9,45	-	
SEM	8,52	3,57	-	
Min	25	75	-	
Max	100	100	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	0,0	10,7	-	
SD	34,71	21,89	-	
SEM	10,98	8,27	-	
Min	-67	-8	-	
Max	50	50	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0201	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	27,7	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	4,5; 50,9	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	45,7	59,7	-	
SD	31,46	41,94	-	
SEM	9,95	13,98	-	
Min	0	0	-	
Max	100	100	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	59,4	83,9	-	
SD	17,25	24,70	-	
SEM	5,45	9,34	-	
Min	38	38	-	
Max	94	100	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	13,7	16,1	-	
SD	34,97	24,44	-	
SEM	11,06	9,24	-	
Min	-50	0	-	
Max	63	63	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0590	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	23,3	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-0,9; 47,5	
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	73,8	81,9	-	
SD	19,94	34,86	-	
SEM	6,31	11,62	-	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	50	0	-	
Max	100	100	-	
Tag 85				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	80,0	96,4	-	
SD	22,20	9,45	-	-
SEM	7,02	3,57	-	
Min	38	75	-	
Max	100	100	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	6,3	5,4	-	
SD	31,32	9,83	-	
SEM	9,90	3,72	-	
Min	-63	0	-	Kein Zusatznutzen belegbar
Max	38	25	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,1507	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	17,7	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-6,6; 42,0	
Vitalität				
Baseline^d				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	41,28	54,88	-	
SD	17,465	31,972	-	-
SEM	5,523	10,657	-	
Min	6,3	6,3	-	
Max	62,5	100,0	-	
Tag 85				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	45,64	71,44	-	
SD	14,153	21,004	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SEM	4,476	7,939	-	
Min	25,0	37,5	-	
Max	68,8	93,8	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	4,36	10,71	-	
SD	20,418	15,590	-	
SEM	6,457	5,893	-	
Min	-37,5	-12,5	-	
Max	31,2	31,2	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0123	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	25,62	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	5,79; 45,44	
Berichtete Gesundheitsveränderung				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	3,8	3,4	-	
SD	0,92	0,88	-	
SEM	0,29	0,29	-	
Min	2	2	-	
Max	5	5	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	3,8	2,9	-	
SD	0,79	1,07	-	
SEM	0,25	0,40	-	
Min	2	1	-	
Max	5	4	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	0,0	-0,4	-	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	1,15	1,27	-	
SEM	0,37	0,48	-	
Min	-2	-3	-	
Max	2	1	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0959	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	-1,0	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-2,2; 0,2	

N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; SF-36: Short Form 36; MMRM: Mixed Model Repeated Measures

^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo

^c Der Endpunkt allgemeine Lebensqualität wurde anhand des etablierten, validierten und krankheitsübergreifenden Gesundheitsfragebogens Short Form 36 (SF-36) in seiner 2. Version bewertet. Die mögliche Punktzahl reicht von 0 bis 100 Punkten. Null Punkte spiegeln die größtmögliche Einschränkung wider, während 100 Punkte den bestmöglichen allgemeinen Gesundheitszustand darstellen.

^d Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.

^e Mit Hilfe von MMRM-Modellen berechnet, die auf der Behandlungsgruppe, den Besuch, die Interaktion zwischen Behandlung und Besuch und die Stratifikationsfaktoren als Faktoren beruhen. Zu den Stratifizierungsfaktoren zählen der AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), der AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)). Als Kovariante wurde der Baselinewert herangezogen.

^f Zweiseitiger p-Wert mittels t-Tests berechnet.

^g In der CLEAR-Studie wurde der Endpunkt mittels Amendment 3.0 (30. Mai 2014) in die Studie aufgenommen und kam daher nur für Patienten der Studienphase 3 zur Anwendung. Die Darstellung beschränkt sich deshalb auf die Patienten dieser Studienphase.

^h In einer MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite miteinbezogen. Der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) sowie der Baseline-Werte dienten als Kovariaten.

In der ADVOCATE-Studie hatten sich der mentale und körperliche Gesamtscore über die Studiendauer von 52 Wochen erhöht, was eine Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität anzeigt. Der mentale Gesamtscore fiel zur Studienphase in der Avacopan-Gruppe stets numerisch höher aus. Beispielsweise betrug er zu Studienwoche 26 bei 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt 47,03 Punkte (SD = 11,49) und bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 49,42 Punkte (SD = 10,63). Dies entsprach einem Anstieg im Vergleich zur Baseline von 4,72 Punkten (SD = 13,83) bzw. 5,19 Punkten (SD = 11,74).

Das physische Wohlbefinden nahm in beiden Behandlungsarmen über die Studiendauer zu, wobei numerisch höhere Werte in der Avacopan-Gruppe vorlagen. Zu Studienwoche 52 beispielsweise lagen bei 144/164 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich

75,40 Punkte (SD = 17,99) und bei 148/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 78,16 Punkte (SD = 17,94) vor. Dies entsprach einer mittleren Erhöhung von 12,17 Punkten (SD = 21,55) bzw. 11,44 Punkten (SD = 18,04) im Vergleich zur Baseline und war somit in beiden Behandlungsarmen klinisch relevant.

Die emotionale Rollenfunktion verbesserte sich ebenso über die Studiendauer, wobei sie von den Patienten der Avacopan-Gruppe stets höher bewertet wurde. Zu Studienwoche 26 lag ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von 5,92 Punkten (SD = 2,91) zugunsten Avacopans vor (Hedges'g = 0,1148; 95 %-KI = [-0,1095; 0,3423]; p = 0,0421). 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe gaben zu diesem Zeitpunkt im Schnitt 71,28 Punkte (SD = 2,34) und 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 77,22 Punkte (SD = 25,99) an. Zu Studienwoche 52 wurde unter der Behandlung mit Avacopan eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Rollenfunktion mit einer Änderung von 11,22 Punkten (SD = 30,85) im Vergleich zur Baseline bei 150/166 Patienten erzielt. In der Prednison-Gruppe hingegen lag nur eine durchschnittliche Änderung von 7,36 Punkten (SD = 32,37) bei 145/164 Patienten vor.

Über die Studiendauer lag in beiden Behandlungsarmen eine klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit im Vergleich zur Baseline vor. In der Prednison-Gruppe wurde eine mittlere Zunahme von 13,86 Punkte (SD = 31,38) bei 147/164 Patienten zu Studienwoche 26 und von 17,19 Punkten (SD = 32,32) bei 144/164 Patienten zu Studienwoche 52 berichtet. In der Avacopan-Gruppe lag bei 154/166 Patienten zu Studienwoche 26 eine Erhöhung von durchschnittlich 15,75 Punkten (SD = 31,47) und bei 149/166 Patienten zu Studienwoche 52 von 19,38 Punkten (SD = 33,999) im Vergleich zur Baseline vor. Die Bewertung der Avacopan-Patienten fiel numerisch stets höher aus. Zum Beispiel betrug die durchschnittliche soziale Funktionsfähigkeit zu Studienwoche 52 bei 144/164 Patienten der Prednison-Gruppe 75,95 Punkte (SD = 28,01) und bei 149/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 80,62 Punkte (SD = 22,25).

Über die gesamte Studiendauer wurde unter der Therapie mit Avacopan eine klinisch relevante Verbesserung der Vitalität im Vergleich zur Baseline erzielt. Zu Studienwoche 26 lag bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe eine Erhöhung von 12,16 Punkten (SD = 25,96) und zu Studienwoche 52 bei 148/166 Patienten von 14,48 Punkten (SD = 26,1) vor. Die Bewertung der Vitalität war unter Avacopan stets höher ausgefallen und mit einem Behandlungsunterschied von mittleren 5,60 Punkten (SD = 2,31) zu Studienwoche 26 statistisch signifikant (Hedges'g = 0,1389; 95 %-KI = [-0,0879; 0,3657]; p = 0,0157). 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe gaben eine durchschnittliche Bewertung von 57,01 Punkten (SD = 22,29) ab; 148/164 Patienten der Prednison-Gruppe hingegen nur durchschnittlich 51,44 Punkte (SD = 23,18). Zu Studienwoche 52 wurde auch in der Prednison-Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung mit einem Anstieg der Vitalität von mittleren 13,15 Punkten (SD = 24,96) im Vergleich zur Baseline erzielt.

Der körperliche Gesamtscore wurde sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu Studienwoche 52 von den Patienten der Avacopan-Gruppe signifikant höher bewertet als von den Patienten der Prednison-Gruppe (Woche 26: Behandlungsunterschied von 3,1 Punkten; Hedges'g = 0,1818;

95 %-KI = [-0,0460; 0,4095]; $p = 0,0017$. Woche 52: Behandlungsunterschied von 2,34 Punkten; Hedges'g = 0,1383; 95 %-KI = [-0,0927; 0,3693]; $p = 0,0183$). Zu Studienwoche 26 beispielsweise hatte sich der körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline durchschnittlich bei 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe um 1,8 Punkte (SD = 10,69) auf 42,05 Punkte (SD = 10,41) geändert, während bei 153/166 Patienten der Avacopan-Gruppe ein Anstieg von 4,75 Punkten (SD = 10,61) auf 44,16 Punkten (SD = 10,29) vorlag.

Bei der Unterkategorie körperliche Schmerzen lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor, jedoch waren die Ergebnisse der Avacopan-Gruppe denen der Prednison-Gruppe numerisch überlegen. Beispielsweise bewerteten zu Studienwoche 26 149/164 Patienten der Prednison-Gruppe ihre körperlichen Schmerzen im Schnitt mit 63,85 Punkten (SD = 27,57) und 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 67,64 Punkten (SD = 27,94). In beiden Behandlungsarmen wurde zu Studienwoche 26 und 52 eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline beobachtet. In der Prednison-Gruppe lag eine Erhöhung von 10,95 Punkten (SD = 35,25) bzw. 14,46 Punkten (SD = 35,77) vor. In der Avacopan-Gruppe wiederum fiel die Erhöhung mit 15,70 Punkten (SD = 32,85) bzw. 16,84 Punkten (SD = 34,66) größer aus.

Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung wurde von den Patienten unter der Behandlung mit Avacopan sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu Studienwoche 52 statistisch signifikant besser als unter der Behandlung mit Prednison bewertet (Studienwoche 26: Hedges'g = 0,1830; 95 %-KI = [-0,0440; 0,4100]; $p = 0,0015$. Studienwoche 52: Hedges'g = 0,1834; 95 %-KI = [-0,0463; 0,4131]; $p = 0,0017$). Zu Studienwoche 26 schätzten 148/164 Patienten der Prednison-Gruppe ihre allgemeine Gesundheitswahrnehmung mit 49,59 Punkten (SD = 20,34) schlechter als zur Baseline ein (Änderung -2,40 Punkte (SD = 18,41), während sie bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe um 3,25 Punkten (SD = 19,91) auf 54,71 Punkte (SD = 20,17) angestiegen war. Diese Ergebnisse spiegeln somit wird eine deutliche Wirksamkeit Avacopans auf die allgemeine Gesundheitswahrnehmung wider.

Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde zu Studienwoche 26 und 52 von den Patienten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant besser bewertet als von den Patienten der Prednison-Gruppe (Studienwoche 26: Hedges'g = 0,1314; 95 %-KI = [-0,0950; 0,3578]; $p = 0,0222$. Studienwoche 52: Hedges'g = 0,1145; 95 %-KI = [-0,1153; 0,3442]; $p = 0,0493$). Beispielsweise lag zu Studienwoche 26 eine Bewertung von durchschnittlich 67,90 Punkte (SD = 26,08) bei 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe und von 71,93 Punkte (SD = 25,72) bei 153/166 Patienten der Avacopan-Gruppe vor. Der Vorteil der Avacopan-Behandlung wurde zudem durch eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline zu Studienwoche 52 mit einem mittleren Anstieg von 10,97 Punkten (SD = 24,99) deutlich, was unter der Therapie mit Prednison nicht erzielt wurde.

Die Wirksamkeit beider Therapien wird insbesondere bei der Unterkategorie körperliche Rollenfunktion deutlich, da über die gesamte Studiendauer in beiden Behandlungsarmen eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline erzielt worden war. Allerdings waren die Bewertungen der Patienten der Avacopan-Gruppe stets höher ausgefallen und zu

Studienwoche 26 mit einem Unterschied von mittleren 9,26 Punkten (SD = 2,92) im Vergleich zur Prednison-Gruppe statistisch signifikant (Hedges'g = 0,1815; 95 %-KI = [-0,0447; 0,4077]; p = 0,0016). So erhöhte sich der Baseline-Wert der körperlichen Rollenfunktion bei 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 10,29 Punkte (SD = 33,29) auf 57,83 Punkte (SD = 28,39) und bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe um sogar 18,52 Punkte (SD = 33,7) auf 65,67 Punkte (SD = 27,99). Zu Studienwoche 52 wurde bei 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe eine mittlere Erhöhung im Vergleich zur Baseline von 15,60 Punkten (SD = 32,65) und bei 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe um 18,60 Punkten (SD = 33,8) erzielt.

In der CLEAR-Studie hatte sich der mentale Gesamtscore unter der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zu Prednison statistisch signifikant verbessert (95 %-KI = [3,799; 23,595]; p = 0,0076). Die Unterkategorie Vitalität wurde von den Patienten der Avacopan-Gruppe an Tag 85 statistisch signifikant besser bewertet als von Patienten der Prednison-Gruppe (95 %-KI = [5,79; 45,44]; p = 0,0123). Das physische Wohlbefinden hatte sich unter der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zu Prednison ebenfalls signifikant verbessert (95 %-KI = [5,4; 32,9]; p = 0,0073). Die emotionale Rollenfunktion wurde bei Patienten Avacopan-Gruppe signifikant besser eingeschätzt als bei Patienten der Prednison-Gruppe (95 %-KI = [4,5; 50,9]; p = 0,0201). Die soziale Funktionsfähigkeit stieg unter Behandlung mit Avacopan numerisch an. Patienten der Avacopan-Gruppe schätzten mit durchschnittlich 96,4 Punkten (SD = 9,45) ihre soziale Funktionsfähigkeit an Studientag 85 sehr hoch ein.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass unter der Behandlung mit Avacopan der körperliche Gesamtscore über die Studienzeit leicht angestiegen war. Numerische Verbesserungen wurden bei den Unterkategorien körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung berichtet. Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde unter der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zu Prednison an Tag 85 statistisch signifikant verbessert (95 %-KI = [0,9; 37,1]; p = 0,0401). Die absolute Änderung der berichteten Gesundheitswahrnehmung war bei den Patienten der Avacopan-Gruppe stärker ausgeprägt als bei den Patienten der Prednison-Gruppe.

Die Ergebnisse belegen studienübergreifend, dass sich unter der Behandlung mit Avacopan der Gesundheitszustand und die allgemeine Lebensqualität der Patienten deutlich und zum Teil sogar klinisch relevant verbessert hat. Außerdem lag in verschiedenen Kategorien sowie im Gesamtscore statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans im Vergleich zu Prednison vor. Insbesondere die körperlichen Items profitieren von der Avacopan-Behandlung. In der ADVOCATE-Studie lag das 95 %-KI von Hedges'g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass sich nicht mit hinreichender Sicherheit ein klinisch relevanter Effekt ableiten lässt. In der CLEAR-Studie liegen ebenfalls statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans vor, jedoch fehlen weiterführende statistische Analysen. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen Avacopans im Endpunkt allgemeine Lebensqualität nicht quantifizierbar.

Allgemeine Sicherheit

Tabelle 4-18: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für patientenrelevante Endpunkte Unerwünschte Ereignisse in der Kategorie allgemeine Sicherheit

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
ADVATE-Studie^e							
Unerwünschte Ereignisse	161 (98,2)	164 (98,8)	1,426 [0,2773; 7,3327]	1,0063 [0,9798; 1,0336]	0,0062 [-0,0262; 0,0387]	0,6837	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	103 (62,8)	100 (60,2)	0,898 [0,5771; 1,3975]	0,9594 [0,8093; 1,1372]	-0,0256 [-0,1366; 0,0854]	0,6522	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	123 (75,0)	96 (57,8)	0,46 [0,2884; 0,7336]	0,772 [0,6602; 0,9028]	-0,1717 [-0,2779; -0,0654]	0,0011	Geringer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	92 (56,1)	69 (41,6)	0,5587 [0,3616; 0,8631]	0,7423 [0,5931; 0,9291]	-0,1453 [-0,2581; -0,0325]	0,0112	Geringer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	131 (79,9)	107 (64,5)	0,4603 [0,2808; 0,7544]	0,8077 [0,7049; 0,9254]	-0,1542 [-0,2555; -0,0529]	0,0021	Geringer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	30 (18,3)	31 (18,7)	1,0252 [0,5902; 1,7806]	1,0204 [0,6514; 1,5985]	0,0038 [-0,086; 0,0936]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	4 (2,4)	8 (4,8)	1,9127 [0,5975; 6,1229]	1,8662 [0,6076; 5,7318]	0,0238 [-0,0225; 0,0701]	0,3788	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	61 (37,2)	50 (30,1)	0,7295 [0,462; 1,1518]	0,8113 [0,5989; 1,0989]	-0,0707 [-0,1785; 0,037]	0,2002	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	35 (21,3)	28 (16,9)	0,7506 [0,4339; 1,2986]	0,7932 [0,5091; 1,2357]	-0,0447 [-0,1355; 0,046]	0,3287	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	9 (5,5)	6 (3,6)	0,6629 [0,2386; 1,8416]	0,676 [0,2552; 1,7906]	-0,0187 [-0,0698; 0,0323]	0,4417	Kein Zusatznutzen belegbar
Schweregrad UEs							
Mild	34 (20,7)	33 (19,9)	0,9492 [0,557; 1,6177]	0,9594 [0,628; 1,4656]	-0,0085 [-0,10140,0843]	0,8916	Kein Zusatznutzen belegbar
Moderat	68 (41,5)	82 (49,4)	1,3754 [0,8916; 2,1218]	1,1899 [0,9387; 1,5083]	0,0793 [-0,03380,1925]	0,1526	Kein Zusatznutzen belegbar
Schwerwiegend	41 (25,0)	39 (23,5)	0,9219 [0,5586; 1,5216]	0,9404 [0,6439; 1,3733]	-0,0151 [-0,11360,0835]	0,7978	Kein Zusatznutzen belegbar
Lebensbedrohlich	14 (8,5)	8 (4,8)	0,5566 [0,2319; 1,336]	0,5792 [0,2554; 1,3134]	-0,0372 [-0,097 0,0226]	0,1924	Kein Zusatznutzen belegbar
Tod	4 (2,4)	2 (1,2)	0,542 [0,1138; 2,5828]	0,5489 [0,1187; 2,5373]	-0,0123 [-0,04730,0226]	0,4467	Kein Zusatznutzen belegbar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	74 (45,1)	70 (42,2)	0,8875 [0,575; 1,3697]	0,9349 [0,7324; 1,1935]	-0,0295 [-0,1426; 0,0835]	0,6571	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	25 (15,2)	20 (12,0)	0,7655 [0,4094; 1,4315]	0,7943 [0,4629; 1,363]	-0,032 [-0,112; 0,0481]	0,4259	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher	24 (14,6)	11 (6,6)	0,4241	0,4637	-0,0801	0,0203	Geringer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Prednison/Placebo			[0,203; 0,8861]	[0,2381; 0,9032]	[-0,1522; -0,008]		Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	12 (7,3)	10 (6,0)	0,8185 [0,3498; 1,9155]	0,8299 [0,376; 1,8317]	-0,0129 [-0,0728; 0,047]	0,6655	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	27 (16,5)	16 (9,6)	0,5482 [0,2854; 1,0528]	0,5928 [0,3349; 1,0493]	-0,0682 [-0,1467; 0,0102]	0,0732	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	6 (3,7)	8 (4,8)	1,3077 [0,46; 3,7172]	1,292 [0,4761; 3,5058]	0,0116 [-0,0379; 0,0611]	0,786	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9878 [0,1689; 5,7786]	0,988 [0,1735; 5,6275]	-0,0001 [-0,0298; 0,0295]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	13 (7,9)	10 (6,0)	0,7529 [0,3261; 1,7386]	0,7684 [0,3533; 1,6716]	-0,019 [-0,08; 0,042]	0,5245	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	8 (4,9)	6 (3,6)	0,7456 [0,2623; 2,1196]	0,7555 [0,2784; 2,0501]	-0,0126 [-0,0622; 0,0369]	0,5976	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5891 [0,0522; 4,8898]	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216	Kein Zusatznutzen belegbar
Unerwünschte Ereignisse nach SOC							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	124 (75,6)	113 (68,1)	0,6901 [0,4266; 1,1164]	0,9007 [0,7868; 1,0311]	-0,0754 [-0,1781; 0,0274]	0,1427	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	83 (50,6)	101 (60,8)	1,5125 [0,9785; 2,3379]	1,201 [0,9897; 1,4573]	0,1023 [-0,0103; 0,215]	0,076	Kein Zusatznutzen belegbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	93 (56,7)	92 (55,4)	0,9495 [0,6155; 1,4647]	0,9774 [0,8081; 1,1822]	-0,0129 [-0,126; 0,1003]	0,8253	Kein Zusatznutzen belegbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	87 (53,0)	76 (45,8)	0,7487 [0,4863; 1,1526]	0,8638 [0,6943; 1,0746]	-0,0727 [-0,1863; 0,041]	0,2258	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	85 (51,8)	73 (44,0)	0,7309 [0,4745; 1,1258]	0,8493 [0,678; 1,064]	-0,0785 [-0,1921; 0,035]	0,186	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Nervensystems	73 (44,5)	71 (42,8)	0,932 [0,604; 1,4383]	0,9611 [0,753; 1,2268]	-0,0174 [-0,1305; 0,0957]	0,8244	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	80 (48,8)	68 (41,0)	0,73 [0,473; 1,1266]	0,8407 [0,6616; 1,0683]	-0,0782 [-0,1912; 0,0349]	0,184	Kein Zusatznutzen belegbar
Untersuchungen	67 (40,9)	69 (41,6)	1,0296 [0,6651; 1,5939]	1,0173 [0,7872; 1,3146]	0,0071 [-0,1051; 0,1194]	0,9114	Kein Zusatznutzen belegbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	62 (37,8)	55 (33,1)	0,8163 [0,5204; 1,2804]	0,8773 [0,6563; 1,1728]	-0,0467 [-0,1559; 0,0625]	0,4208	Kein Zusatznutzen belegbar
Gefäßerkrankungen	48 (29,3)	48 (28,9)	0,9831 [0,6126; 1,5778]	0,988 [0,707; 1,3807]	-0,0035 [-0,1076; 0,1005]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54 (32,9)	45 (27,1)	0,7593 [0,4744; 1,2154]	0,8248 [0,5934; 1,1466]	-0,0582 [-0,163; 0,0466]	0,2802	Kein Zusatznutzen belegbar
Verletzungen, Vergiftungen und durch	48 (29,3)	37 (22,3)	0,6956	0,7639	-0,0698	0,1667	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Eingriffe bedingte Komplikationen			[0,4243; 1,1402]	[0,5289; 1,1034]	[-0,17; 0,0304]		belegbar
Psychiatrische Erkrankungen	44 (26,8)	32 (19,3)	0,6543 [0,3911; 1,0948]	0,7216 [0,4848; 1,0739]	-0,0755 [-0,1721; 0,0211]	0,1172	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Immunsystems	41 (25,0)	30 (18,1)	0,6649 [0,3926; 1,1263]	0,7261 [0,4796; 1,0994]	-0,0693 [-0,1638; 0,0252]	0,1414	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (17,1)	27 (16,3)	0,9442 [0,5315; 1,6772]	0,9533 [0,5913; 1,5369]	-0,0081 [-0,0946; 0,0784]	0,8832	Kein Zusatznutzen belegbar
Augenerkrankungen	43 (26,2)	25 (15,1)	0,5034 [0,2917; 0,8686]	0,5792 [0,3735; 0,8982]	-0,1116 [-0,2042; -0,019]	0,0142	Beträchtlicher Zusatznutzen
Herzkrankungen	21 (12,8)	26 (15,7)	1,2589 [0,6809; 2,3276]	1,2178 [0,7193; 2,0617]	0,0286 [-0,0528; 0,11]	0,5294	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	16 (9,8)	20 (12,0)	1,2594 [0,6334; 2,5039]	1,2275 [0,666; 2,2622]	0,0229 [-0,0503; 0,0962]	0,5971	Kein Zusatznutzen belegbar
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,8)	10 (6,0)	3,0958 [0,9053; 10,5866]	2,964 [0,9014; 9,7464]	0,0419 [-0,0057; 0,0896]	0,086	Kein Zusatznutzen belegbar
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (9,8)	6 (3,6)	0,3645 [0,1431; 0,9281]	0,3892 [0,1612; 0,9399]	-0,0614 [-0,121; -0,0018]	0,0282	Geringer Zusatznutzen
Endokrine Erkrankungen	22 (13,4)	5 (3,0)	0,2157 [0,0827; 0,5628]	0,2415 [0,0975; 0,5982]	-0,104 [-0,1684; -0,0397]	0,0005	Erheblicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität und SOC							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	103 (62,8)	100 (60,2)	0,898 [0,5771; 1,3975]	0,9594 [0,8093; 1,1372]	-0,0256 [-0,1366; 0,0854]	0,6522	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit	123 (75,0)	96 (57,8)	0,46	0,772	-0,1717	0,0011	Geringer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Prednison/Placebo			[0,2884; 0,7336]	[0,6602; 0,9028]	[-0,2779; -0,0654]		Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	24 (14,6)	30 (18,1)	1,2814 [0,7163; 2,2922]	1,2299 [0,7564; 1,9999]	0,0344 [-0,0514; 0,1201]	0,4576	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	19 (11,6)	30 (18,1)	1,6672 [0,9019; 3,082]	1,5453 [0,9134; 2,6145]	0,0649 [-0,0175; 0,1473]	0,1213	Kein Zusatznutzen belegbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	54 (32,9)	51 (30,7)	0,904 [0,5698; 1,4344]	0,9336 [0,682; 1,2781]	-0,022 [-0,1286; 0,0845]	0,7233	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	58 (35,4)	42 (25,3)	0,6215 [0,3876; 0,9965]	0,7178 [0,5155; 0,9995]	-0,1006 [-0,2053; 0,004]	0,0553	Kein Zusatznutzen belegbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	18 (11,0)	16 (9,6)	0,8682 [0,4305; 1,7511]	0,8812 [0,4704; 1,6507]	-0,0134 [-0,085; 0,0583]	0,7204	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	29 (17,7)	26 (15,7)	0,8663 [0,4874; 1,5399]	0,8875 [0,5501; 1,4318]	-0,0202 [-0,1067; 0,0663]	0,6595	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	12 (7,3)	11 (6,6)	0,9023 [0,3929; 2,0721]	0,9089 [0,4203; 1,9657]	-0,0069 [-0,0679; 0,0541]	0,8322	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit	9 (5,5)	11 (6,6)	1,2105	1,196	0,0114	0,8183	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Prednison/Placebo			[0,4983; 2,9407]	[0,5205; 2,7479]	[-0,0461; 0,0689]		belegbar
Untersuchungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	20 (12,2)	28 (16,9)	1,4505 [0,7853; 2,6791]	1,3735 [0,8124; 2,3222]	0,0467 [-0,0352; 0,1286]	0,2748	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	26 (15,9)	15 (9,0)	0,5347 [0,2742; 1,0426]	0,5779 [0,3208; 1,041]	-0,0682 [-0,1451; 0,0088]	0,0675	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	24 (14,6)	23 (13,9)	0,9391 [0,5093; 1,7316]	0,9477 [0,5616; 1,5993]	-0,0078 [-0,0893; 0,0737]	0,8758	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	37 (22,6)	18 (10,8)	0,4236 [0,2313; 0,7757]	0,4874 [0,2917; 0,8145]	-0,1172 [-0,2028; -0,0316]	0,0049	Beträchtlicher Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	8 (4,9)	7 (4,2)	0,8658 [0,3165; 2,3684]	0,8718 [0,3345; 2,2721]	-0,0066 [-0,0576; 0,0444]	0,7981	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	18 (11,0)	9 (5,4)	0,4776 [0,2116; 1,078]	0,5073 [0,2392; 1,0763]	-0,0555 [-0,1206; 0,0095]	0,073	Kein Zusatznutzen belegbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	13 (7,9)	11 (6,6)	0,8299 [0,3664; 1,8801]	0,8416 [0,395; 1,7932]	-0,013 [-0,0751; 0,0491]	0,6773	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit	18 (11,0)	15 (9,0)	0,8102	0,8278	-0,0194	0,5865	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Prednison/Placebo			[0,3975; 1,6513]	[0,4367; 1,5692]	[-0,0902; 0,0514]		belegbar
Erkrankungen des Nervensystems							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	15 (9,1)	22 (13,3)	1,5018 [0,7562; 2,9828]	1,4342 [0,7792; 2,6396]	0,0411 [-0,0329; 0,115]	0,2955	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	17 (10,4)	18 (10,8)	1,05 [0,5255; 2,098]	1,0444 [0,5635; 1,9358]	0,0048 [-0,0677; 0,0773]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	14 (8,5)	9 (5,4)	0,6261 [0,2681; 1,4619]	0,6473 [0,294; 1,4252]	-0,0311 [-0,0921; 0,0298]	0,2877	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	28 (17,1)	14 (8,4)	0,4554 [0,2323; 0,8927]	0,5027 [0,2774; 0,9108]	-0,0864 [-0,1639; -0,0089]	0,0209	Geringer Zusatznutzen
Augenerkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	3 (1,8)	2 (1,2)	0,7013 [0,1364; 3,6059]	0,7057 [0,1413; 3,5257]	-0,0062 [-0,0387; 0,0262]	0,6837	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	13 (7,9)	6 (3,6)	0,4545 [0,1737; 1,189]	0,4757 [0,1914; 1,1825]	-0,0431 [-0,0993; 0,0131]	0,1033	Kein Zusatznutzen belegbar
Psychiatrische Erkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	13 (7,9)	5 (3,0)	0,3822 [0,1384; 1,0556]	0,4025 [0,1529; 1,0594]	-0,0491 [-0,1041; 0,0058]	0,0554	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit	31 (18,9)	12 (7,2)	0,3429	0,3921	-0,1167	0,0018	Erheblicher

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Prednison/Placebo			[0,1711; 0,687]	[0,2112; 0,7279]	[-0,1945; -0,039]		Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	20 (12,2)	13 (7,8)	0,6199 [0,3007; 1,2781]	0,6506 [0,3389; 1,2492]	-0,0436 [-0,1143; 0,0271]	0,2032	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	22 (13,4)	8 (4,8)	0,3396 [0,1495; 0,7718]	0,3732 [0,1747; 0,7974]	-0,086 [-0,1535; -0,0184]	0,0072	Beträchtlicher Zusatznutzen
Endokrine Erkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	3 (1,8)	0 (0,0)	0,1321 [0,0136; 1,2784]	0,1411 [0,0073; 2,7111]	-0,0183 [-0,0449; 0,0083]	0,1216	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	12 (7,3)	3 (1,8)	0,2612 [0,0782; 0,872]	0,2766 [0,0862; 0,8873]	-0,0551 [-0,1059; -0,0043]	0,018	Beträchtlicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse durch Glukokortikoide nach SOC							
Unerwünschte Ereignisse	131 (79,9)	107 (64,5)	0,4603 [0,2808; 0,7544]	0,8077 [0,7049; 0,9254]	-0,1542 [-0,2555; -0,0529]	0,0021	Geringer Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (13,4)	34 (20,5)	1,6491 [0,922; 2,9494]	1,5149 [0,9323; 2,4616]	0,0707 [-0,0159; 0,1573]	0,1066	Kein Zusatznutzen belegbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	66 (40,2)	50 (30,1)	0,6421 [0,4079; 1,0107]	0,7503 [0,5582; 1,0084]	-0,1012 [-0,2098; 0,0073]	0,065	Kein Zusatznutzen belegbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	31 (18,9)	27 (16,3)	0,8355 [0,4754; 1,4683]	0,8625 [0,5424; 1,3717]	-0,0264 [-0,1145; 0,0618]	0,5649	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und	10 (6,1)	12 (7,2)	1,1905 [0,5087; 2,7859]	1,1762 [0,5329; 2,5959]	0,0113 [-0,0485; 0,0712]	0,826	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Mediastinums							
Untersuchungen	30 (18,3)	17 (10,2)	0,5162 [0,2743; 0,9714]	0,5669 [0,3281; 0,9794]	-0,0805 [-0,1616; 0,0006]	0,041	Geringer Zusatznutzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	39 (23,8)	20 (12,0)	0,4446 [0,2478; 0,7975]	0,5128 [0,3147; 0,8354]	-0,1173 [-0,2052; -0,0294]	0,0062	Beträchtlicher Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen	19 (11,6)	12 (7,2)	0,6037 [0,2865; 1,2721]	0,6333 [0,3219; 1,246]	-0,0436 [-0,1125; 0,0254]	0,191	Kein Zusatznutzen belegbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (12,2)	17 (10,2)	0,8251 [0,419; 1,6248]	0,8434 [0,4627; 1,5374]	-0,0195 [-0,0937; 0,0546]	0,6044	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Nervensystems	17 (10,4)	20 (12,0)	1,1794 [0,5989; 2,3225]	1,1574 [0,6349; 2,1097]	0,0168 [-0,0573; 0,0909]	0,7278	Kein Zusatznutzen belegbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (18,3)	21 (12,7)	0,6516 [0,3577; 1,1869]	0,6965 [0,419; 1,1576]	-0,0564 [-0,1403; 0,0275]	0,1724	Kein Zusatznutzen belegbar
Augenerkrankungen	15 (9,1)	6 (3,6)	0,3906 [0,1522; 1,0025]	0,4143 [0,1701; 1,0091]	-0,0553 [-0,1138; 0,0032]	0,0442	Kein Zusatznutzen belegbar
Psychiatrische Erkrankungen	34 (20,7)	16 (9,6)	0,4147 [0,2205; 0,78]	0,4725 [0,2738; 0,8154]	-0,1109 [-0,1936; -0,0283]	0,0056	Beträchtlicher Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (14,6)	10 (6,0)	0,3848 [0,1803; 0,8211]	0,4234 [0,2124; 0,8443]	-0,0861 [-0,1572; -0,015]	0,0112	Beträchtlicher Zusatznutzen
Endokrine Erkrankungen	14 (8,5)	4 (2,4)	0,2874 [0,0975; 0,8469]	0,3066 [0,1089; 0,8635]	-0,0613 [-0,116; -0,0065]	0,0157	Beträchtlicher Zusatznutzen
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte	7 (4,3)	9 (5,4)	1,2667 [0,4742; 3,3835]	1,2515 [0,4924; 3,1807]	0,0115 [-0,0408; 0,0639]	0,7987	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Komplikationen							
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad							
Unerwünschte Ereignisse	161 (98,2)	164 (98,8)	1,426 [0,2773; 7,3327]	1,0063 [0,9798; 1,0336]	0,0062 [-0,0262; 0,0387]	0,6837	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	34 (20,7)	33 (19,9)	0,9492 [0,557; 1,6177]	0,9594 [0,628; 1,4656]	-0,0085 [-0,1014; 0,0843]	0,8916	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	68 (41,5)	82 (49,4)	1,3754 [0,8916; 2,1218]	1,1899 [0,9387; 1,5083]	0,0793 [-0,0338; 0,1925]	0,1526	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	41 (25,0)	39 (23,5)	0,9219 [0,5586; 1,5216]	0,9404 [0,6439; 1,3733]	-0,0151 [-0,1136; 0,0835]	0,7978	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	14 (8,5)	8 (4,8)	0,5566 [0,2319; 1,336]	0,5792 [0,2554; 1,3134]	-0,0372 [-0,097; 0,0226]	0,1924	Kein Zusatznutzen belegbar
tödlich	4 (2,4)	2 (1,2)	0,542 [0,1138; 2,5828]	0,5489 [0,1187; 2,5373]	-0,0123 [-0,0473; 0,0226]	0,4467	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	83 (50,6)	101 (60,8)	1,5125 [0,9785; 2,3379]	1,201 [0,9897; 1,4573]	0,1023 [-0,0103; 0,215]	0,076	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	49 (29,9)	68 (41,0)	1,6227 [1,0307; 2,5546]	1,3672 [1,0175; 1,8371]	0,1109 [0,0023; 0,2194]	0,0388	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	29 (17,7)	31 (18,7)	1,0678 [0,6125; 1,8615]	1,055 [0,6703; 1,6605]	0,0099 [-0,0794; 0,0992]	0,8868	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	3 (1,8)	2 (1,2)	0,7013 [0,1364; 3,6059]	0,7057 [0,1413; 3,5257]	-0,0062 [-0,0387; 0,0262]	0,6837	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
tödlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	124 (75,6)	113 (68,1)	0,6901 [0,4266; 1,1164]	0,9007 [0,7868; 1,0311]	-0,0754 [-0,1781; 0,0274]	0,1427	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	62 (37,8)	60 (36,1)	0,9316 [0,5967; 1,4546]	0,9564 [0,7226; 1,2657]	-0,0166 [-0,1268; 0,0936]	0,8197	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	49 (29,9)	39 (23,5)	0,7229 [0,4437; 1,1777]	0,7884 [0,5509; 1,1282]	-0,0638 [-0,1651; 0,0374]	0,2138	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	9 (5,5)	12 (7,2)	1,3243 [0,5534; 3,1689]	1,3 [0,5751; 2,9388]	0,0174 [-0,0413; 0,0761]	0,6531	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898] ^e	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216	Kein Zusatznutzen belegbar
tödlich	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898] ^e	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216	Kein Zusatznutzen belegbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	93 (56,7)	92 (55,4)	0,9495 [0,6155; 1,4647]	0,9774 [0,8081; 1,1822]	-0,0129 [-0,126; 0,1003]	0,8253	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	61 (37,2)	57 (34,3)	0,8837 [0,5641; 1,3844]	0,9237 [0,6927; 1,2318]	-0,0286 [-0,138; 0,0809]	0,6462	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	29 (17,7)	33 (19,9)	1,1526 [0,6653; 1,9969]	1,122 [0,7186; 1,7517]	0,022 [-0,0683; 0,1123]	0,6731	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	3 (1,8)	2 (1,2)	0,7013 [0,1364; 3,6059]	0,7057 [0,1413; 3,5257]	-0,0062 [-0,0387; 0,0262]	0,6837	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	80 (48,8)	68 (41,0)	0,73 [0,473; 1,1266]	0,8407 [0,6616; 1,0683]	-0,0782 [-0,1912; 0,0349]	0,184	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	47 (28,7)	37 (22,3)	0,7163 [0,4364; 1,1759]	0,78 [0,5388; 1,1292]	-0,0637 [-0,1635; 0,0362]	0,207	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
moderat	27 (16,5)	27 (16,3)	0,9857 [0,5526; 1,7581]	0,988 [0,6097; 1,6009]	-0,002 [-0,0879; 0,0839]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	4 (2,4)	2 (1,2)	0,542 [0,1138; 2,5828]	0,5489 [0,1187; 2,5373]	-0,0123 [-0,0473; 0,0226]	0,4467	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9878 [0,1689; 5,7786]	0,988 [0,1735; 5,6275]	-0,0001 [-0,0298; 0,0295]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Untersuchungen	67 (40,9)	69 (41,6)	1,0296 [0,6651; 1,5939]	1,0173 [0,7872; 1,3146]	0,0071 [-0,1051; 0,1194]	0,9114	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	43 (26,2)	37 (22,3)	0,8088 [0,4896; 1,3362]	0,8517 [0,5825; 1,2453]	-0,0393 [-0,1378; 0,0592]	0,442	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	19 (11,6)	26 (15,7)	1,4073 [0,7502; 2,6399]	1,3427 [0,7796; 2,3124]	0,0408 [-0,0392; 0,1207]	0,3364	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	5 (3,0)	5 (3,0)	0,9876 [0,2969; 3,2855]	0,988 [0,3091; 3,1582]	-0,0004 [-0,0434; 0,0427]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	85 (51,8)	73 (44,0)	0,7309 [0,4745; 1,1258]	0,8493 [0,678; 1,064]	-0,0785 [-0,1921; 0,035]	0,186	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	63 (38,4)	56 (33,7)	0,8173 [0,5219; 1,2798]	0,8791 [0,6601; 1,1707]	-0,0468 [-0,1564; 0,0628]	0,4226	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	21 (12,8)	15 (9,0)	0,6829 [0,3419; 1,3639]	0,7123 [0,3845; 1,3194]	-0,0377 [-0,111; 0,0356]	0,2938	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	1 (0,6)	2 (1,2)	1,932 [0,1996; 18,7032]	1,6466 [0,22; 12,3232]	0,006 [-0,0205; 0,0324]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Gefäßerkrankungen	48 (29,3)	48 (28,9)	0,9831 [0,6126; 1,5778]	0,988 [0,707; 1,3807]	-0,0035 [-0,1076; 0,1005]	1	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
mild	29 (17,7)	27 (16,3)	0,9055 [0,5117; 1,6024]	0,921 [0,5741; 1,4776]	-0,0142 [-0,1012; 0,0729]	0,7705	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	15 (9,1)	17 (10,2)	1,129 [0,5494; 2,3201]	1,1155 [0,583; 2,1341]	0,0109 [-0,0589; 0,0808]	0,8528	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	4 (2,4)	2 (1,2)	0,542 [0,1138; 2,5828]	0,5489 [0,1187; 2,5373]	-0,0123 [-0,0473; 0,0226]	0,4467	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
tödlich	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	87 (53,0)	76 (45,8)	0,7487 [0,4863; 1,1526]	0,8638 [0,6943; 1,0746]	-0,0727 [-0,1863; 0,041]	0,2258	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	52 (31,7)	50 (30,1)	0,9289 [0,5834; 1,479]	0,9504 [0,6896; 1,3096]	-0,0159 [-0,1216; 0,0899]	0,812	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	31 (18,9)	23 (13,9)	0,694 [0,3871; 1,2445]	0,7371 [0,4521; 1,2018]	-0,0505 [-0,1362; 0,0353]	0,236	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	3 (1,8)	3 (1,8)	0,9878 [0,221; 4,4157]	0,988 [0,2281; 4,2792]	-0,0002 [-0,0351; 0,0347]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
tödlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Nervensystems	73 (44,5)	71 (42,8)	0,932 [0,604; 1,4383]	0,9611 [0,753; 1,2268]	-0,0174 [-0,1305; 0,0957]	0,8244	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	54 (32,9)	41 (24,7)	0,6705 [0,4157; 1,0813]	0,7523 [0,5347; 1,0586]	-0,0823 [-0,1857; 0,0211]	0,1142	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	14 (8,5)	27 (16,3)	2,0461	1,8738	0,0773	0,0444	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
			[1,0402; 4,0247]	[1,0299; 3,4091]	[0,0007; 0,1539]		belegbar
schwer	5 (3,0)	3 (1,8)	0,6208 [0,1597; 2,4134]	0,6287 [0,1675; 2,36]	-0,0124 [-0,0517; 0,0269]	0,5004	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (17,1)	27 (16,3)	0,9442 [0,5315; 1,6772]	0,9533 [0,5913; 1,5369]	-0,0081 [-0,0946; 0,0784]	0,8832	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	12 (7,3)	7 (4,2)	0,5737 [0,2259; 1,457]	0,5928 [0,2461; 1,4281]	-0,031 [-0,0873; 0,0253]	0,2469	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	11 (6,7)	15 (9,0)	1,3656 [0,6166; 3,0245]	1,3316 [0,6406; 2,7681]	0,0233 [-0,0408; 0,0874]	0,5409	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	5 (3,0)	5 (3,0)	0,9876 [0,2969; 3,2855]	0,988 [0,3091; 3,1582]	-0,0004 [-0,0434; 0,0427]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	62 (37,8)	55 (33,1)	0,8163 [0,5204; 1,2804]	0,8773 [0,6563; 1,1728]	-0,0467 [-0,1559; 0,0625]	0,4208	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	39 (23,8)	34 (20,5)	0,8273 [0,4929; 1,3886]	0,8629 [0,5769; 1,2908]	-0,033 [-0,1286; 0,0626]	0,5086	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	19 (11,6)	16 (9,6)	0,818 [0,4086; 1,6376]	0,836 [0,4501; 1,5528]	-0,0195 [-0,092; 0,053]	0,5958	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	3 (1,8)	4 (2,4)	1,2778 [0,3108; 5,2534]	1,2703 [0,3195; 5,0499]	0,0058 [-0,0313; 0,0429]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	1 (0,6)	1 (0,6)	0,9879 [0,0615; 15,8619]	0,988 [0,1038; 9,4009]	-0,0001 [-0,0229; 0,0227]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Augenerkrankungen	43 (26,2)	25 (15,1)	0,5034 [0,2917; 0,8686]	0,5792 [0,3735; 0,8982]	-0,1116 [-0,2042; -0,019]	0,0142	Beträchtlicher Zusatznutzen
mild	38 (23,2)	16 (9,6)	0,3602 [0,1931; 0,6718]	0,4234 [0,248; 0,7229]	-0,1353 [-0,22; -0,0506]	0,001	Erheblicher Zusatznutzen
moderat	3 (1,8)	9 (5,4)	2,7832 [0,8014; 9,6662]	2,6817 [0,8025; 8,961]	0,0359 [-0,0102; 0,0821]	0,1387	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
schwer	2 (1,2)	0 (0,0)	0,1329 [0,0083; 2,1335]	0,1976 [0,0096; 4,0844]	-0,0122 [-0,0351; 0,0107]	0,2462	Kein Zusatznutzen belegbar
Herzerkrankungen	21 (12,8)	26 (15,7)	1,2589 [0,6809; 2,3276]	1,2178 [0,7193; 2,0617]	0,0286 [-0,0528; 0,11]	0,5294	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	11 (6,7)	11 (6,6)	0,9871 [0,4231; 2,3032]	0,988 [0,4491; 2,1736]	-0,0008 [-0,0607; 0,0591]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	7 (4,3)	13 (7,8)	1,8469 [0,7361; 4,6338]	1,7784 [0,7479; 4,2288]	0,0356 [-0,0217; 0,0929]	0,2484	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898]	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216	Kein Zusatznutzen belegbar
tödlich	1 (0,6)	-0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Psychiatrische Erkrankungen	44 (26,8)	32 (19,3)	0,6543 [0,3911; 1,0948]	0,7216 [0,4848; 1,0739]	-0,0755 [-0,1721; 0,0211]	0,1172	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	31 (18,9)	24 (14,5)	0,7287 [0,4087; 1,2992]	0,7684 [0,4745; 1,2443]	-0,0444 [-0,1308; 0,0419]	0,3034	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	12 (7,3)	8 (4,8)	0,6543 [0,2662; 1,608]	0,6718 [0,2888; 1,5629]	-0,025 [-0,0825; 0,0326]	0,3661	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	16 (9,8)	20 (12,0)	1,2594 [0,6334; 2,5039]	1,2275 [0,666; 2,2622]	0,0229 [-0,0503; 0,0962]	0,5971	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	13 (7,9)	16 (9,6)	1,2303 [0,579; 2,6146]	1,2075 [0,6079; 2,3985]	0,0171 [-0,05; 0,0842]	0,6982	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
moderat	3 (1,8)	4 (2,4)	1,2778 [0,3108; 5,2534]	1,2703 [0,3195; 5,0499]	0,0058 [-0,0313; 0,0429]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (3,7)	8 (4,8)	1,3077 [0,46; 3,7172]	1,292 [0,4761; 3,5058]	0,0116 [-0,0379; 0,0611]	0,786	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	4 (2,4)	7 (4,2)	1,6771 [0,5107; 5,5077]	1,6466 [0,5221; 5,1935]	0,0178 [-0,0269; 0,0625]	0,5419	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898]	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54 (32,9)	45 (27,1)	0,7593 [0,4744; 1,2154]	0,8248 [0,5934; 1,1466]	-0,0582 [-0,163; 0,0466]	0,2802	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	21 (12,8)	24 (14,5)	1,1475 [0,6149; 2,1414]	1,1258 [0,6576; 1,9274]	0,0165 [-0,0635; 0,0966]	0,7489	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	17 (10,4)	17 (10,2)	0,9866 [0,4897; 1,9879]	0,988 [0,528; 1,8487]	-0,0012 [-0,0729; 0,0704]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	9 (5,5)	4 (2,4)	0,4533 [0,1445; 1,4215]	0,468 [0,1557; 1,407]	-0,0308 [-0,0788; 0,0172]	0,169	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	7 (4,3)	0 (0,0)	0,1288 [0,0289; 0,5745] ^e	0,0659 [0,0038; 1,1439]	-0,0427 [-0,0797; -0,0057]	0,007	Kein Zusatznutzen belegbar
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	48 (29,3)	37 (22,3)	0,6956 [0,4243; 1,1402]	0,7639 [0,5289; 1,1034]	-0,0698 [-0,17; 0,0304]	0,1667	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	31 (18,9)	25 (15,1)	0,7638 [0,4306; 1,3548]	0,7998 [0,4971; 1,2868]	-0,0384 [-0,1254; 0,0486]	0,3812	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	15 (9,1)	9 (5,4)	0,5818	0,6055	-0,0372	0,21	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
			[0,2517; 1,3449]	[0,2781; 1,3187]	[-0,0993; 0,0248]		belegbar
schwer	2 (1,2)	3 (1,8)	1,3914 [0,2706; 7,1549]	1,3832 [0,2769; 6,9104]	0,0059 [-0,0265; 0,0383]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Endokrine Erkrankungen	22 (13,4)	5 (3,0)	0,2157 [0,0827; 0,5628]	0,2415 [0,0975; 0,5982]	-0,104 [-0,1684; -0,0397]	0,0005	Erheblicher Zusatznutzen
mild	17 (10,4)	4 (2,4)	0,2334 [0,0809; 0,6735]	0,2541 [0,0922; 0,6998]	-0,0796 [-0,1378; -0,0213]	0,0031	Erheblicher Zusatznutzen
moderat	4 (2,4)	1 (0,6)	0,2931 [0,0502; 1,7104]	0,3293 [0,0526; 2,0638]	-0,0184 [-0,0508; 0,0141]	0,2131	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Immunsystems	41 (25,0)	30 (18,1)	0,6649 [0,3926; 1,1263]	0,7261 [0,4796; 1,0994]	-0,0693 [-0,1638; 0,0252]	0,1414	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	9 (5,5)	6 (3,6)	0,6629 [0,2386; 1,8416]	0,676 [0,2552; 1,7906]	-0,0187 [-0,0698; 0,0323]	0,4417	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	16 (9,8)	15 (9,0)	0,9208 [0,444; 1,9094]	0,9281 [0,4802; 1,7938]	-0,0072 [-0,0762; 0,0618]	0,8523	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	14 (8,5)	9 (5,4)	0,6261 [0,2681; 1,4619]	0,6473 [0,294; 1,4252]	-0,0311 [-0,0921; 0,0298]	0,2877	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	2 (1,2)	0 (0,0)	0,1329 [0,0083; 2,1335]	0,1976 [0,0096; 4,0844]	-0,0122 [-0,0351; 0,0107]	0,2462	Kein Zusatznutzen belegbar
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (9,8)	6 (3,6)	0,3645 [0,1431; 0,9281]	0,3892 [0,1612; 0,9399]	-0,0614 [-0,121; -0,0018]	0,0282	Geringer Zusatznutzen
mild	9 (5,5)	3 (1,8)	0,3504 [0,1009; 1,2169]	0,364 [0,1089; 1,2163]	-0,0368 [-0,0832; 0,0096]	0,085	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
moderat	6 (3,7)	2 (1,2)	0,3706 [0,0848; 1,6196]	0,38 [0,0898; 1,6081]	-0,0245 [-0,0638; 0,0147]	0,1724	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,8)	10 (6,0)	3,0958 [0,9053; 10,5866]	2,964 [0,9014; 9,7464]	0,0419 [-0,0057; 0,0896]	0,086	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9878 [0,1689; 5,7786]	0,988 [0,1735; 5,6275]	-0,0001 [-0,0298; 0,0295]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	0 (0,0)	3 (1,8)	7,3899 [0,7634; 71,5384]	6,9159 [0,36; 132,8431]	0,0181 [-0,0083; 0,0444]	0,2477	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	0 (0,0)	5 (3,0)	7,4814 [1,2822; 43,6521]	10,8679 [0,6058; 194,9689]	0,0301 [-0,0019; 0,0622]	0,0606	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC							
Unerwünschte Ereignisse	74 (45,1)	70 (42,2)	0,8875 [0,575; 1,3697]	0,9349 [0,7324; 1,1935]	-0,0295 [-0,1426; 0,0835]	0,6571	Kein Zusatznutzen belegbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (15,2)	22 (13,3)	0,8518 [0,4616; 1,5721]	0,8718 [0,516; 1,4727]	-0,0199 [-0,1014; 0,0616]	0,639	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Immunsystems	21 (12,8)	14 (8,4)	0,6346 [0,3139; 1,283]	0,6663 [0,3548; 1,2514]	-0,0437 [-0,1161; 0,0287]	0,2148	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (6,7)	8 (4,8)	0,7158 [0,287; 1,7853]	0,7303 [0,309; 1,7257]	-0,0189 [-0,0752; 0,0375]	0,4886	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Atemwege, des	12 (7,3)	7 (4,2)	0,5737 [0,2259; 1,457]	0,5928 [0,2461; 1,4281]	-0,031 [-0,0873; 0,0253]	0,2469	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Brustraums und Mediastinums							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (5,5)	4 (2,4)	0,4533 [0,1445; 1,4215]	0,468 [0,1557; 1,407]	-0,0308 [-0,0788; 0,0172]	0,169	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (6,7)	3 (1,8)	0,2857 [0,0846; 0,9645]	0,3007 [0,0927; 0,9756]	-0,049 [-0,0984; 0,0004]	0,0307	Geringer Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die zum Therapieabbruch führten							
Unerwünschte Ereignisse	28 (17,1)	27 (16,3)	0,9442 [0,5315; 1,6772]	0,9533 [0,5913; 1,5369]	-0,0081 [-0,0946; 0,0784]	0,8832	Kein Zusatznutzen belegbar
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	5 (3,0)	7,4814 [1,2822; 43,6521]	10,8679 [0,6058; 194,9689]	0,0301 [-0,0019; 0,0622]	0,0606	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Immunsystems	8 (4,9)	5 (3,0)	0,627 [0,2098; 1,874]	0,6393 [0,2236; 1,8281]	-0,0187 [-0,0667; 0,0294]	0,4123	Kein Zusatznutzen belegbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (3,0)	4 (2,4)	0,8031 [0,2267; 2,8449]	0,8084 [0,237; 2,7574]	-0,0064 [-0,0476; 0,0348]	0,7494	Kein Zusatznutzen belegbar
Untersuchungen	2 (1,2)	4 (2,4)	1,8 [0,3778; 8,5766]	1,7784 [0,3847; 8,2207]	0,0119 [-0,0229; 0,0467]	0,6847	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (3,7)	2 (1,2)	0,3706 [0,0848; 1,6196]	0,38 [0,0898; 1,6081]	-0,0245 [-0,0638; 0,0147]	0,1724	Kein Zusatznutzen belegbar
Herzkrankungen	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9878 [0,1689; 5,7786]	0,988 [0,1735; 5,6275]	-0,0001 [-0,0298; 0,0295]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	2 (1,2)	1,932 [0,1996; 18,7032]	1,6466 [0,22; 12,3232]	0,006 [-0,0205; 0,0324]	1	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (1,8)	2 (1,2)	0,7013 [0,1364; 3,6059]	0,7057 [0,1413; 3,5257]	-0,0062 [-0,0387; 0,0262]	0,6837	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898]	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216	Kein Zusatznutzen belegbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,6)	1 (0,6)	0,9879 [0,0615; 15,8619]	0,988 [0,1038; 9,4009]	-0,0001 [-0,0229; 0,0227]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Augenerkrankungen	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Psychiatrische Erkrankungen	2 (1,2)	0 (0,0)	0,1329 [0,0083; 2,1335]	0,1976 [0,0096; 4,0844]	-0,0122 [-0,0351; 0,0107]	0,2462	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Kausalität							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Unerwünschte Ereignisse							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	25 (15,2)	20 (12,0)	0,7655 [0,4094; 1,4315]	0,7943 [0,4629; 1,363]	-0,032 [-0,112; 0,0481]	0,4259	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	24 (14,6)	11 (6,6)	0,4241 [0,203; 0,8861]	0,4637 [0,2381; 0,9032]	-0,0801 [-0,1522; -0,008]	0,0203	Geringer Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	12 (7,3)	6 (3,6)	0,4941 [0,1867; 1,3077]	0,5138 [0,2041; 1,293]	-0,037 [-0,092; 0,018]	0,1535	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	11 (6,7)	3 (1,8)	0,2857 [0,0846; 0,9645]	0,3007 [0,0927; 0,9756]	-0,049 [-0,0984; 0,0004]	0,0307	Geringer Zusatznutzen
CLEAR-Studie^e							
Unerwünschte Ereignisse	21 (91,3)	21 (95,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Mild	10 (43,5)	10 (45,5)	-	-	-	-	
Moderat	9 (39,1)	9 (40,9)	-	-	-	-	
Schwerwiegend	2 (8,7)	2 (9,1)	-	-	-	-	
Lebensbedrohlich	0	0	-	-	-	-	
Tod	0	0	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan	8 (34,8)	11 (50,0)	-	-	-	-	
Möglicher	13 (56,5)	8 (36,4)	-	-	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Glukokortikoiden							
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	9 (39,1)	10 (45,5)	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	0	0	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (4,3)	3 (13,6)	-	-	-	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4 (17,4)	8 (36,4)	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoide	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	0	0	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0	0	-	-	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (43,5)	11 (50,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1)	12 (54,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (39,1)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Untersuchungen	10 (43,5)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (43,5)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (34,8)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
							Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (17,4)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Auges	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Kardiale Erkrankungen	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Psychiatrische Erkrankungen	6 (26,1)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Hormonelle Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität							
Unerwünschte Ereignisse	21 (91,3)	21 (95,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	8 (34,8)	11 (50,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	13 (56,5)	10 (45,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (43,5)	11 (50,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (13,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	7 (30,4)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1)	12 (54,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (13,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	10 (45,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	9 (39,1)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	8 (34,8)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Untersuchungen	10 (43,5)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	9 (39,1)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der	10 (43,5)	5 (22,7)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Haut und des Unterhautzellgewebes							quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	9 (39,1)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	4 (17,4)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (34,8)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
							Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (17,4)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (13,0)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Auges	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit der Studienmedikation							quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Kardiale Erkrankungen	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Psychiatrische Erkrankungen	6 (26,1)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (13,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Hormonelle Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Studienmedikation							Zusatznutzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse durch Glukokortikoide nach SOC							
Alle unerwünschten Ereignisse	21 (91,3)	21 (95,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	13 (56,5)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	8 (34,8)	13 (59,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	10 (43,5)	11 (50,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit	8 (34,8)	10 (45,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Glukokortikoiden							Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1)	12 (54,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	3 (13,0)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	6 (26,1)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (39,1)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	7 (30,4)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	6 (26,1)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Untersuchungen	10 (43,5)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (17,4)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	6 (26,1)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (43,5)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (17,4)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	6 (26,1)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Allgemeine Erkrankungen und	8 (34,8)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Beschwerden am Verabreichungsort							Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	3 (13,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	3 (13,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (17,4)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (17,4)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Auges	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Kardiale Erkrankungen	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Psychiatrische Erkrankungen	6 (26,1)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Glukokortikoiden							Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (17,4)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Glukokortikoiden							quantifizierbarer Zusatznutzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Hormonelle Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse durch Cyclophosphamid nach SOC							
Unerwünschte Ereignisse	21 (91,3)	21 (95,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	9 (39,1)	10 (45,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein	12 (52,2)	11 (50,0)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Cyclophosphamid							quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (43,5)	11 (50,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	6 (26,1)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1)	12 (54,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	7 (30,4)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	9 (39,1)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	8 (34,8)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Untersuchungen	10 (43,5)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	3 (13,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (43,5)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	9 (39,1)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
							quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (34,8)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	5 (21,7)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (17,4)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
							Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Auges	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Kardiale Erkrankungen	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Cyclophosphamid							quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Psychiatrische Erkrankungen	6 (26,1)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	6 (26,1)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Hormonelle Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Cyclophosphamid							quantifizierbarer Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse durch Rituximab nach SOC							
Unerwünschte Ereignisse	12 (92,3)	13 (92,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	11 (84,6)	10 (71,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	8 (61,5)	6 (42,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	8 (61,5)	6 (42,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (38,5)	7 (50,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	2 (14,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit	4 (30,8)	5 (35,7)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Rituximab							Zusatznutzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (46,2)	6 (42,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	6 (46,2)	5 (35,7)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen	4 (30,8)	5 (35,7)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	4 (30,8)	5 (35,7)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Untersuchungen	6 (46,2)	5 (35,7)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	6 (46,2)	5 (35,7)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der	7 (53,8)	4 (28,6)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Haut und des Unterhautzellgewebes							quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	7 (53,8)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (53,8)	4 (28,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	7 (53,8)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (15,4)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	2 (15,4)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Nervensystems	5 (38,5)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
							Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	5 (38,5)	2 (14,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (30,8)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	3 (23,1)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (7,7)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Psychiatrische Erkrankungen	4 (30,8)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	4 (30,8)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Auges	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (15,4)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Rituximab							Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	2 (15,4)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Kardiale Erkrankungen	1 (7,7)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (7,7)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (15,4)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	2 (15,4)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Endokrine Erkrankungen	1 (7,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasmen (inkl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Rituximab							quantifizierbarer Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC							
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4 (17,4)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gefäßkrankungen	0 (0,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Untersuchungen	0 (0,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die zum Abbruch der Therapie führten							
Gefäßkrankungen	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; SOC: Systemorganklasse; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a ADVOCATE-Studie Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo.</p> <p>^c Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten.</p> <p>^d Der p-Wert der ADVOCATE-Studie ist zweiseitig und wurde aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet</p> <p>^e Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als ein unerwarteter medizinischer Vorfall bei einem an der Studie teilnehmenden Patienten, dem die Studienmedikationen verabreicht wurden. Ein unerwünschtes Ereignis wurde als schwerwiegend (SUE) bezeichnet, wenn es im Tod des Patienten resultierte, sein Leben bedrohte, einen Krankenhausaufenthalt bedingte oder verlängerte, eine dauerhafte oder signifikante Beeinträchtigung oder Behinderung mit sich brachte, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler war, oder Handlungen der Behandelnden nach sich zog, um eine Verschlechterung des Zustandes des Patienten zu verhindern. Maligne Erkrankungen und Infektionen, welche die Behandlung mit Antibiotika bedingten, wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrachtet.</p>							

In der ADVOCATE-Studie war die Anzahl der beobachteten UE zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe miteinander vergleichbar. Insgesamt wurden bei 161/164 Patienten der Prednison-Gruppe (98,2 %) und bei 164/166 (98,8 %) Patienten der Avacopan-Gruppe UE gemeldet. Auch die Anzahl der SUE war mit 74/164 Patienten (45,1 %) der Prednison-Gruppe und mit 70/166 Patienten (42,2 %) der Avacopan-Gruppe zwischen den Gruppen vergleichbar.

Die meisten UE der ADVOCATE-Studie wurden als moderat eingestuft, und zwar bei 68/164 Patienten (41,5 %) der Prednison-Gruppe und leicht vermehrt bei 82/166 Patienten (49,4 %) der Avacopan-Gruppe. Lebensbedrohliche UE und tödliche UE kamen häufiger in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe vor. In der Prednison-Gruppe erlebten 14/164 Patienten (8,5 %) ein lebensbedrohliches UE – in der Avacopan-Gruppe 8/166 Patienten (4,8 %) In der Prednison-Gruppe waren 4/164 Patienten (2,4 %) verstorben, in der Avacopan-Gruppe nur 2/166 Patienten (1,2 %).

Hinsichtlich der Kausalität wird deutlich, dass durch Glukokortikoide häufiger ein Zusammenhang zu UE und SUE vermutet werden kann als durch die übrigen Begleitmedikationen und außerdem zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. Prednison/Placebo hat bei 123/164 Patienten (75,0 %) der Prednison-Gruppe möglicherweise UE hervorgerufen. In der Avacopan-Gruppe hingegen wurde dieser Zusammenhang nur bei 96/166 Patienten (57,8 %) angenommen und fiel somit statistisch signifikant geringer als in der Prednison-Gruppe aus (RR = 0,772; RR 95 %-KI = [0,662; 0,9028]; p = 0,0011). Bei 91/164 Patienten (56,1 %) der Prednison-Gruppe wurden die UE mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden assoziiert. In der Avacopan-Gruppe waren davon nur 69/166 Patienten (41,6 %) und somit statistisch signifikant weniger Patienten betroffen (RR = 0,7423; RR 95 %-KI = [0,5931; 0,9291]; p = 0,0112). Glukokortikoide im Allgemeinen riefen vermutlich bei 131/164 Patienten (79,9 %) der Prednison-Gruppe UE hervor. In der Avacopan-Gruppe waren es mit 107/166 Patienten (64,5 %) statistisch signifikant weniger Patienten (RR = 0,8077; RR 95 %-KI = [0,7049; 0,9254]; p = 0,0021). Durch Prednison-Placebo wurden vermutlich statistisch signifikant mehr SUE in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe hervorgerufen, und zwar bei 24/164 Patienten (14,6 %) der Prednison-Gruppe bzw. bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe (6,6 %) (RR = 0,4637; RR 95 %-KI = [0,2381; 0,9032]; p = 0,0201). Im Vergleich dazu rief die Vergabe von Avacopan/Placebo in beiden Behandlungsarmen vermutlich vergleichbar viele UE und SUE hervor. Diese Ergebnisse belegen, dass durch Glukokortikoide ein Sicherheitsrisiko für die Patienten besteht, da signifikant mehr UE und SUE eingetreten waren. Die Reduktion der Glukokortikoid-Dosierung in der Avacopan-Gruppe stellt somit einen bedeutsamen Vorteil für die Patienten da.

In der Gesamtschau der UE auf SOC- und PT-Ebene sind die Ergebnisse zwischen der Prednison-Gruppe und Avacopan-Gruppe weitestgehend vergleichbar, was für ein ähnliches Sicherheitsprofil spricht. Am häufigsten wurden UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (in der Prednison-Gruppe bei 124/164 Patienten (75,6 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 113/166 Patienten (68,1 %)), gefolgt von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

(bei 83/164 Patienten (50,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 101/166 Patienten (60,8 %) der Avacopan-Gruppe) gemeldet.

Statistisch signifikante Unterschiede lagen in den SOC Augenerkrankungen, gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) und endokrine Erkrankungen vor. Unter der Therapie Avacopan waren in diesen SOC seltener UE aufgetreten. Unter Augenerkrankungen litten 43/164 Patienten (26,2 %) der Prednison-Gruppe und 25/166 Patienten (15,1 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,5792; RR 95 %-KI = [0,3735; 0,8982]; p = 0,0142). Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden bei 16/164 Patienten (9,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe berichtet (RR = 0,3892; RR 95 %-KI = [0,1612; 0,9399]; p = 0,0282). Endokrine Erkrankungen wurden bei 22/164 Patienten (13,4 %) der Prednison-Gruppe und bei nur 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt (RR = 0,2415; RR 95 %-KI = [0,0975; 0,5982]; p = 0,005).

Auf Prednison/Placebo wurden in der Prednison-Gruppe wahrscheinlich bei 123/164 Patienten (75,0 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 96/166 Patienten (57,8 %) ein UE zurückgeführt. Dieser Behandlungsunterschied war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 0,772; RR 95 %-KI = [0,6602; 0,9028]; p = 0,0011).

In den gesamten SOC lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor, wenn die Sicherheit von Avacopan/Placebo in beiden Behandlungsarmen miteinander verglichen wurden. Daraus ist zu schließen, dass das Sicherheitsprofil von Avacopan mit Avacopan-Placebo miteinander vergleichbar ist. Bei Prednison und Prednison-Placebo war dies nicht der Fall. In mehreren Systemorganklassen wurden statistisch signifikant mehr UE in möglichem Zusammenhang mit Prednison vermutet als mit Prednison-Placebo. Hierzu zählen folgende SOC:

Prednison/Placebo rief bei 37/164 Patienten (22,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 18/166 Patienten (10,8 %) der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant häufiger Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes hervor (RR = 0,4874; RR 95 %-KI = [0,2917; 0,8145]; p = 0,0049). Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, die möglicherweise durch Prednison/Placebo bedingt waren, kamen statistisch signifikant häufiger in der Prednison-Gruppe vor, und zwar bei 28/164 Patienten (17,1 %), während in der Avacopan-Gruppe dieser Zusammenhang nur bei 14/166 Patienten (8,4 %) vorlag (RR = 0,5027; RR 95 %-KI = [0,2774; 0,9108]; p = 0,0209). Ein möglicher Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen und Prednison/Placebo lag in der Prednison-Gruppe bei 31/164 Patienten (18,9 %) statistisch signifikant häufiger als in der Avacopan-Gruppe bei 12/166 Patienten (7,2 %) vor (RR = 0,3921; RR 95 %-KI = [0,2112; 0,7279]; p = 0,0018). Durch Prednison/Placebo waren wahrscheinlich 22/164 Patienten (13,4 %) der Prednison-Gruppe von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems betroffen. In der Avacopan-Gruppe waren es statistisch signifikant weniger Patienten, und zwar 8/166 Patienten (4,8 %) (RR = 0,3732; RR 95 %-KI = [0,1747; 0,7974]; p = 0,0072). Im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo wurden in der Prednison-Gruppe bei 12/164 Patienten (7,3 %) endokrine Erkrankungen vermutet. In der

Avacopan-Gruppe waren es nur 3/166 Patienten (1,8 %) und somit statistisch signifikant weniger (RR = 0,2766; RR 95 %-KI = [0,0862; 0,8873]; p = 0,018).

Insgesamt hatten sich bei 131/1164 Patienten (79,9 %) der Prednison-Gruppe und nur bei 107/166 Patienten (64,5 %) der Avacopan-Gruppe UE durch Glukokortikoide ereignet. Somit kamen unter der Therapie mit Avacopan statistisch signifikant weniger UE durch Glukokortikoide vor (RR = 0,8077; RR 95 %-KI = [0,7049; 0,9254]; p = 0,0021). Diese Unterschiede zeigten sich in folgenden SOC:

Glukokortikoide riefen statistisch signifikant mehr Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe hervor, und zwar bei 39/164 Patienten (23,8 %) bzw. bei 20/166 Patienten (12,0 %) (RR = 0,5128; RR 95 %-KI = [0,3147; 0,8354]; p = 0,0062). Durch die Vergabe von Glukokortikoiden wurden in der Prednison-Gruppe bei 30/164 Patienten (18,3 %) statistisch signifikant mehr Untersuchungen durchgeführt als in der Avacopan-Gruppe, wo dies nur bei 17/166 Patienten (10,2 %) der Fall war (RR = 0,5669; RR 95 %-KI = [0,3281; 0,9794]; p = 0,041). Glukokortikoide riefen in der Prednison-Gruppe statistisch signifikant mehr psychiatrische Erkrankungen als in der Avacopan-Gruppe hervor (RR = 0,4725; RR 95 %-KI = [0,2738; 0,8154]; p = 0,0056), wobei 34/164 Patienten (20,7 %) der Prednison-Gruppe und nur 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe an psychiatrischen Erkrankungen litten. Bei statistisch signifikant mehr Patienten der Prednison-Gruppe, und zwar 24/164 Patienten (14,6 %), wurden durch Glukokortikoide Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems diagnostiziert (RR = 0,4234; RR 95 %-KI = [0,2124; 0,8443]; p = 0,0112). In der Avacopan-Gruppe waren nur 10/166 Patienten (6,0 %) davon betroffen. Glukokortikoide lösten statistisch signifikant mehr Augenerkrankungen in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe aus (RR = 0,4143; RR 95 %-KI = [0,1701; 1,0091]; p = 0,0442), und zwar bei 15/164 Patienten (9,1 %) im Vergleich zu 6/166 Patienten (3,6 %). 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe litten statistisch signifikant häufiger unter endokrinen Erkrankungen, die auf Glukokortikoide zurückgeführt wurden, als 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,3066; RR 95 %-KI = [0,1089; 0,8635]; p = 0,0157).

Diese Ergebnisse belegen ein deutlich besseres Sicherheitsprofil von Avacopan als von Prednison. Außerdem wird deutlich, dass die Reduktion der Glukokortikoid-Vergabe, wie sie in der Avacopan-Gruppe durchgeführt wurde, zu statistisch signifikant weniger UE führte.

Bezüglich der UE nach Schweregrad lagen zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede vor. Es wurden mehr moderate Erkrankungen des Nervensystems in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe erlitten, und zwar bei 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 27/166 Patienten (16,3 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 1,8738; RR 95 %-KI = [1,0299; 3,4091]; p = 0,0444). Bei 7/164 Patienten (4,3 %) der Prednison-Gruppe und bei keinem Patienten der Avacopan-Gruppe waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems lebensbedrohlich (RR = 0,0659; RR 95 %-KI = [0,0038; 1,1439]; p = 0,007). Augenerkrankungen wurden insgesamt statistisch signifikant weniger in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe erlebt (RR = 0,5792; RR 95 %-KI = [0,3735; 0,8982]; p = 0,0142). Hier wurde bei 43/164 Patienten (26,2 %) der

Prednison-Gruppe und bei 25/166 Patienten (15,1 %) der Avacopan-Gruppe von einem UE dieser SOC berichtet. Milde Augenerkrankungen lagen bei 38/164 Patienten (23,2 %) der Prednison-Gruppe und nur bei 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe vor (RR = 0,4234; RR 95 %-KI = [0,248; 0,7229]; p = 0,001). Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) erlebten insgesamt 16/164 Patienten (9,8 %) der Prednison-Gruppe und 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,3892; RR 95 %-KI = [0,1612; 0,9399]; p = 0,0282). Bei 17/164 Patienten (10,4 %) der Prednison-Gruppe und nur bei 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe lagen milde endokrine Erkrankungen vor (RR = 0,2541; RR 95 %-KI = [0,0922; 0,6998]; p = 0,0031).

Insgesamt erlitten 74/164 Patienten (45,1 %) der Prednison-Gruppe und 70/166 Patienten (42,2 %) der Avacopan-Gruppe SUE. Numerisch betrachtet, fiel der Anteil an Patienten, die an einem SUE in den einzelnen SOC litten, unter der Therapie mit Avacopan geringer aus als in der Prednison-Gruppe. Innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 0,3007; RR 95 %-KI = [0,0927; 0,9756]; p = 0,0307). Es wurden bei 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe SUE dieser SOC gemeldet. Die Behandlung mit Avacopan weist somit ein besseres Sicherheitsprofil als die Prednison-Behandlung auf.

Zusammenfassend waren beide Behandlungsarme in ihrem Sicherheitsprofil bezüglich der berichteten UE, die zum Abbruch der ADVOCATE-Studie führten, vergleichbar. Insgesamt gab es weder numerische noch statistisch signifikante Vorteile einer Behandlungsgruppe.

Durch Prednison/Placebo erlitten die Patienten der Prednison-Gruppe statistisch signifikant mehr SUE als die Patienten der Avacopan-Gruppe. Im möglichen Zusammenhang durch Prednison-Placebo standen SUE bei 24/164 Patienten (14,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,4637; RR 95 %-KI = [0,2381; 0,9032]; p = 0,0203). Auch in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 0,3007; RR 95 %-KI = [0,0927; 0,9756]; p = 0,0307). Prednison/Placebo war der Grund eines SUE bei 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe. Diese Ergebnisse belegen ebenfalls ein deutlich besseres Sicherheitsprofil von Avacopan im Vergleich zu Prednison.

Die Ergebnisse der ADVOCATE-Studie sind in der CLEAR-Studie bestätigt worden. Auch in dieser Studie war das Sicherheitsprofil von Avacopan dem von Prednison überlegen. Weiterführende statistische Analysen fehlen, die mögliche statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans aufzeigen könnten. In der Prednison-Gruppe sind bei 21/23 Patienten (91,3 %) UE bis Tag 85 beobachtet worden. 21/22 Patienten (95,5 %) der Avacopan-Gruppe erlebten ein UE. Somit waren unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison die geringste Anzahl UE beobachtet worden. Die meisten UE waren mild oder moderat. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren bis Tag 85 bei 4/23 Patienten (17,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 8/22 Patienten (36,4 %) der Avacopan-Gruppe eingetreten. Somit waren die meisten SUE unter der Therapie mit Prednison

gemeldet worden. Kein Patient war während der Studie verstorben. Insgesamt hatten sechs Patienten der CLEAR-Studie die Studie abgebrochen. Wird ein möglicher Zusammenhang zwischen den beobachteten UE und der jeweiligen Studienmedikation betrachtet, lassen sich Unterschiede feststellen. Ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde bei 8/23 Patienten (34,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/22 Patienten (50 %) der Avacopan-Gruppe vermutet. Die Häufigkeit der UE, die mit Glukokortikoiden assoziiert wurden, fiel unter Prednison höher als unter Avacopan aus (Prednison-Gruppe: 13/23 Patienten (56,5 %); Avacopan-Gruppe: 8/22 Patienten (36,4 %)). Ein möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid wurde bei 9/23 Patienten (39,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/22 Patienten (45,5 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Rituximab, das nur in der Studienphase 3 verabreicht wurde, wurde bei 1/13 Patienten (7,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/21 Patienten (21,4 %) der Avacopan-Gruppe mit den beobachteten UE assoziiert.

Im Vergleich zu Prednison konnte unter Avacopan eine bedeutsame Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erzielt werden. Im Vergleich zu Prednison war in folgenden Punkten eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingetreten. Ein geringer Zusatznutzen kann für Avacopan bei UE abgeleitet werden, die im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo, mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden und Glukokortikoiden im Allgemeinen stehen. Ebenfalls liegt ein geringer Zusatznutzen bei SUE vor, die vermutlich auf Prednison/Placebo zurückgeführt wurden. UE der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) und in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, die im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo standen, zeigen ebenfalls einen geringen Zusatznutzen für Avacopan an. Bei UE im kausalen Zusammenhang mit Glukokortikoiden kann für Avacopan in der SOC Untersuchungen ein geringer Zusatznutzen abgeleitet werden. SUE, die in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems gemeldet wurden, belegen ebenfalls einen geringen Zusatznutzen von Avacopan im Vergleich zu Prednison.

Eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen wurde ebenfalls unter der Therapie mit Avacopan erzielt. Bei der Anzahl der beobachteten UE in der SOC Augenerkrankungen kann für Avacopan im Vergleich zu Prednison ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden. Auch in den SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, psychische Erkrankungen sowie endokrine Erkrankungen lässt sich bei den UE, die im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo bzw. Glukokortikoiden stehen, ein beträchtlicher Zusatznutzen für Avacopan ableiten.

In der SOC endokrine Erkrankung wurde eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender UE und somit eine nachhaltige und gegenüber Prednison bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Avacopan erzielt. Der Zusatznutzen von Avacopan ist hier erheblich. UE der SOC psychiatrische Erkrankungen, die vermutlich auf Prednison/Placebo zurückgeführt wurden, wurden unter Avacopan ebenfalls nachhaltig vermieden und zeigen somit einen erheblichen Zusatznutzen für Avacopan an. Das trifft ebenso auf milde Augenerkrankungen zu.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird für Avacopan im Endpunkt allgemeine Sicherheit im Vergleich zu Prednison ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

Zusammenfassung und Ableitung des Zusatznutzens

Es konnte gezeigt werden, dass unter Avacopan schwerwiegende Symptome wie Rezidive abgeschwächt wurden. Die anhaltende Remission konnte zudem deutlich gesteigert werden. Darüber hinaus wurden schwerwiegende Nebenwirkungen vermieden. Insbesondere UE, die im möglichen kausalen Zusammenhang mit Prednison/Placebo bzw. Glukokortikoiden standen, konnten nachhaltig und deutlich vermieden werden. In verschiedenen SOC waren bedeutsam weniger UE und SUE unter der Therapie mit Avacopan eingetreten. Das Sicherheitsprofil von Avacopan ist dem von Prednison somit deutlich überlegen. Weder in der Kategorie Morbidität noch Sicherheit lagen bei den ITT-Population der ADVOCATE- und CLEAR-Studie statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Avacopan vor. In der gesundheitsbezogenen und allgemeinen Lebensqualität berichteten die Patienten unter der Therapie mit Avacopan von einer klinisch relevanten Verbesserung. Im Vergleich zu Prednison konnte somit eine deutliche und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt werden.

Die zugrundeliegende Evidenz basiert auf den beiden randomisierten, verblindeten, kontrollierten Studien ADVOCATE und CLEAR (Evidenzstufe Ib). Das Studiendesign und die Patientencharakteristika lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Subgruppenanalysen ergeben keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation, sodass die Ableitung des Zusatznutzens auf den Ergebnissen der ITT-Population basiert. In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz ergibt sich für Avacopan bei der Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In allen patientenrelevanten Endpunkten wurden bedeutsame Vorteile der Avacopan-Behandlung im Vergleich zu Prednison aufgezeigt. In keinem Endpunkt war Avacopan Prednison statistisch signifikant unterlegen. In den Morbiditätseindpunkten Glukokortikoidtoxizität (GTI Worsening und Improvement Score), Nierenfunktion (eGFR) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L) sowie in der Kategorie allgemeine Lebensqualität (SF-36) liegen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans vor, wobei es sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten lässt, dass die Effekte klinisch relevant sind. Nichtsdestotrotz wurde unter Avacopan sowohl bei der gesundheitsbezogenen als auch bei der allgemeinen Lebensqualität eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline mit einer Erhöhung von mehr als 10 Punkten erzielt.

Eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu Prednison lag in den patientenrelevanten Morbiditätseindpunkten anhaltende

Remission und Rezidive vor. Unter Avacopan konnte der Anteil an Patienten mit einer anhaltenden Remission deutlich und statistisch signifikant erhöht werden. Bei der explorativen Analyse der Zeit bis zum Rezidiv wurden in der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant weniger Rezidive nach vorliegender Remission gemeldet. Unter Avacopan konnten somit zwei schwerwiegende Symptome der Erkrankung vermindert werden, sodass in der Kategorie Morbidität ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird. In der CLEAR-Studie wurden diese Endpunkte nicht erhoben.

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

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

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

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

In der SOC endokrine Erkrankung wurde eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender UE und somit eine nachhaltige und gegenüber Prednison bisher nicht erreichte große Verbesserung

des therapierelevanten Nutzens durch Avacopan erzielt. Der Zusatznutzen von Avacopan ist hier erheblich.

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

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

Die Vergabe von Glukokortikoiden konnte unter Avacopan reduziert werden, und damit einhergehend wurde das Sicherheitsrisiko für die Patienten minimiert, das von Glukokortikoiden ausgeht. Gleichzeitig war die Wirksamkeit von Avacopan in verschiedenen Endpunkten mit dem von Prednison vergleichbar, meist sogar numerisch oder sogar statistisch signifikant überlegen. In keinem Endpunkt war Avacopan Prednison unterlegen. In Anbetracht der hohen Effektivität bezüglich der Verbesserung bzw. Stabilisierung der patientenrelevanten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit einem deutlich besseren und zuvor nicht erreichten Sicherheitsprofil als Prednison ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Avacopan bei der Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Nutzendossier stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avacopan (Tavneos®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid dar.

Patientenpopulation

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, vormals Wegener'sche Granulomatose), die eosinophile GPA (EGPA) und die mikroskopische Polyangiitis (MPA) gehören zu den ANCA-assoziierten Kleingefäß-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.

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

Intervention

Die zur Bewertung stehende Intervention ist die medikamentöse Therapie mit Avacopan (Tavneos®) als Therapie in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid bei erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA.

Die Behandlung sollte durch medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von GPA oder MPA eingeleitet und überwacht werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt 30 mg Avacopan (Tavneos®) (3 Hartkapseln zu je 10 mg) zur Einnahme zweimal täglich, morgens und abends zu den Mahlzeiten. Avacopan (Tavneos®) sollte in Kombination mit einer Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapie wie folgt verabreicht werden: Rituximab sollte über 4 Wochen wöchentlich intravenös gegeben werden oder Cyclophosphamid sollte über 13 oder 14 Wochen gefolgt intravenös oder oral verabreicht werden. Nach der Vergabe von Cyclophosphamid erhielten die Patienten eine Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil Behandlung. Für die Kombination mit Glukokortikoiden gilt die klinische Indikation.

AAV ist eine Autoimmunerkrankung, 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. Aus diesem Grund stellt das Wiederauftreten der Krankheitssymptome bei AAV Patienten ein großes Problem dar. Bei dieser chronischen Krankheit können Rezidive immer wieder auftreten, sie lassen sich nicht vorhersagen und sind oft organ- oder sogar lebensbedrohend. 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 anzupassen.

Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens 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 müssen nicht erbracht werden.

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avacopan (Tavneos®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA Patienten in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid wurden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien als Gesamtmortalität im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht.

Morbidität

- Therapieansprechen
- Anhaltende Remission
- Frühe Remission
- Rezidive
- GTI
- Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden
- Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis
- Nierenfunktion
- Albuminurie
- Entzündungsaktivität der Niere
- Organschäden
- ANCA-Status
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L)

Lebensqualität

- Allgemeine Lebensqualität (SF-36)

Sicherheit

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach Kausalität

Studientypen

Bei beiden durchgeführten Studien ADVOCATE und CLEAR handelte es sich um eine randomisierte, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte, klinische Phase-3-Studien im double dummy-Design zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Avacopan (Tavneos®) bei erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid.

ADVOCATE Studie***Studiendesign***

Die ADVOCATE Studie wurde in insgesamt 143 Studienzentren durchgeführt und schloss insgesamt 330 Patienten ein, darunter drei Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren, die in

zwei Behandlungsarme aufgeteilt wurden. Bei den beiden Behandlungsgruppen handelte es sich um:

Gruppe A: Avacopan-Placebo plus Cyclophosphamid/Azathioprin oder Rituximab plus eine volle Anfangsdosis Prednison (Prednison-Gruppe)

Gruppe B: Avacopan plus Cyclophosphamid/Azathioprin oder Rituximab plus Prednison-Placebo (Avacopan-Gruppe)

Beide Behandlungsgruppen erhielten als Begleitmedikation konsensbasierte Standard-Immunsuppressionsschemata, d. h. i.v. Cyclophosphamid (13 Wochen) oder orales Cyclophosphamid (14 Wochen), gefolgt von Azathioprin ab Woche 15, oder Rituximab (wöchentliche i.v. Infusionen über 4 Wochen), das Teil der aktuellen Standardbehandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis ist. Bei Unverträglichkeit konnte Azathioprin durch Mycophenolat Mofetil ersetzt werden. Die Auswahl der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

Ablaufschema der Studie

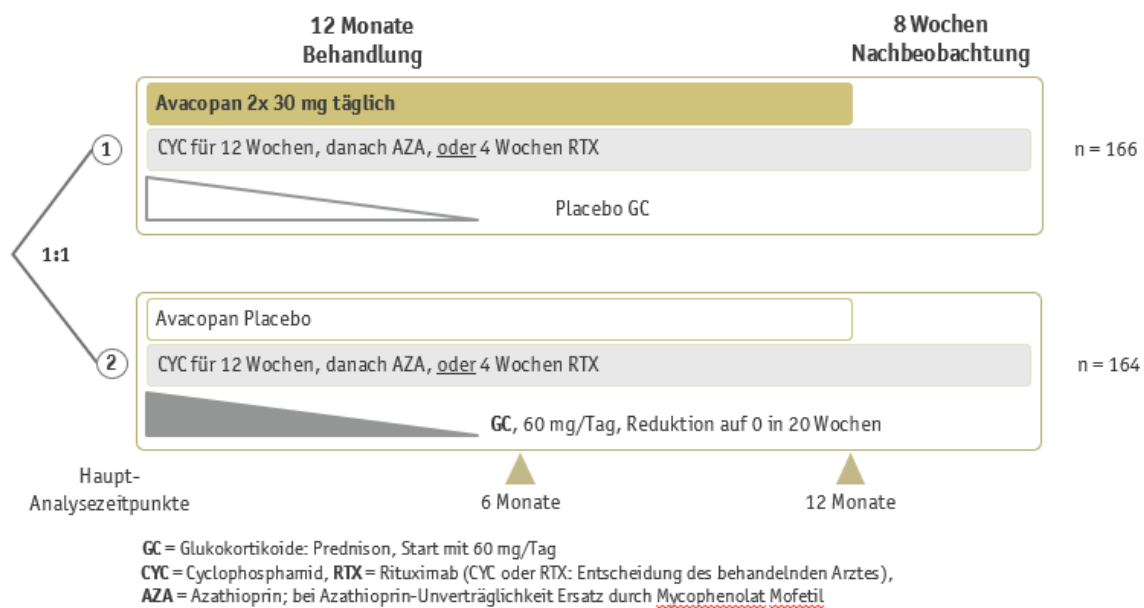


Abbildung 4-1: Ablaufschema der Studie ADVOCATE

Das Ablaufschema der ADVOCATE-Studie ist Abbildung 4-1 dargestellt. Nach der Screeningphase von zwei Wochen nahmen die Patienten der Gruppe A (Avacopan-Gruppe) über 12 Monate zweimal täglich 30 mg Avacopan und Prednison-Placebo ein, dessen Startdosis kontinuierlich reduziert wurde. In der Gruppe B (Prednison-Gruppe) erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und eine Startdosis von 60 mg/Tag Prednison, welche über einen Zeitraum von 20 Wochen auf null reduziert wurde (Tapering). Die Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

An diese 52-wöchige Behandlungsphase schloss sich eine Nachbeobachtungsphase über 8 Wochen an, in der die Patienten weder Avacopan oder Prednison noch entsprechende Placebos erhielten. Die Patienten wurde stattdessen nur mit der genannten Begleitmedikation behandelt.

CLEAR-Studie

Studiendesign

Die Studie wurde in insgesamt 60 Studienzentren durchgeführt und schloss 67 erwachsene randomisierte Patienten mit neu diagnostizierter oder rezidivierender GPA oder MPA ein. Insgesamt beinhaltete die Studie drei Studienarme, welche auf drei Studienphasen verteilt waren (Abbildung 4-2).

Phase 1: **Gruppe A:** Zweimal täglich Avacopan-Placebo mit 60 mg täglich Prednison

Gruppe B: Zweimal täglich 30 mg Avacopan mit 20 mg täglich Prednison

Phase 2: **Gruppe A:** Zweimal täglich Avacopan-Placebo mit 60 mg täglich Prednison

Gruppe C: Zweimal täglich 30 mg Avacopan mit täglich Prednison-Placebo

Phase 3: **Gruppe A:** Zweimal täglich Avacopan-Placebo mit 60 mg täglich Prednison

Gruppe B: Zweimal täglich 30 mg Avacopan mit 20 mg täglich Prednison

Gruppe C: Zweimal täglich 30 mg Avacopan mit täglich Prednison-Placebo

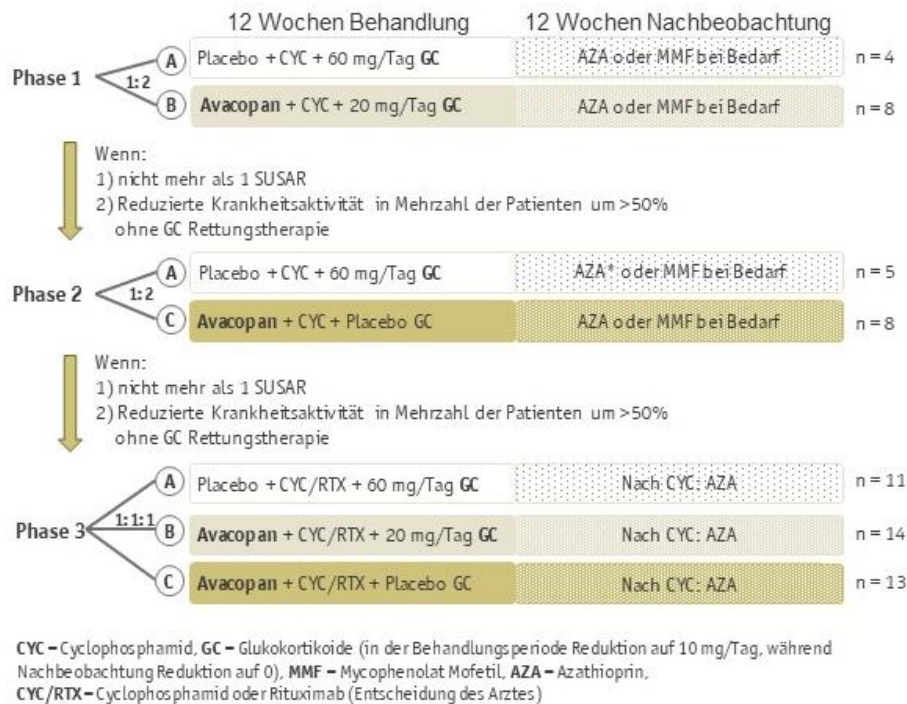
Ablaufschema der Studie

Abbildung 4-2: Ablaufschema der Studie CLEAR

Die Studie begann für jede Phase und jeden Behandlungsarm mit einer Screeningperiode von maximal 14 Tagen und einer Behandlungsphase von 12 Wochen (84 Tage). Im Anschluss an die Behandlung fand eine 12-wöchige Nachbeobachtungsphase statt, in welcher die Patienten mit Azathioprin weiterbehandelt wurden. Bei Unverträglichkeit von Azathioprin konnte alternativ auf Mycophenolat Mofetil oder Methotrexat ausgewichen werden. In Phase 3 kam Azathioprin als fester Bestandteil der Therapie nach Cyclophosphamid-Therapie hinzu, während Patienten mit Rituximab-Behandlung keine weitere Medikation in der Nachbeobachtungsphase erhielten.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Arzneimittel Avacopan (Tavneos®) zur Therapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid beschrieben werden. Ergänzend zur Auflistung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien bzw. der Studien des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien für die Nutzenbewertung sind im Folgenden dargestellt. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA.

Prüfintervention

Die Intervention, für die das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens dargestellt werden soll, ist die orale Gabe von zweimal täglich 30 mg Avacopan (Tavneos®). Avacopan wurde in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid verabreicht.

Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens 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 müssen nicht erbracht werden.

Endpunkte

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind zum Nachweis eines Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zur Sicherheit.

Studientyp

Für die Nutzenbewertung wurden randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avacopan (Tavneos®) in Betracht gezogen, die mindestens 15 Patienten pro Behandlungsarm umfassten.

Studiendauer

Die Studiendauer lag bei mindestens 12 Wochen.

Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-19: Einschluss- und Ausschlusskriterien für klinische Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Therapie mit Avacopan (Tavneos®)

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A0: Dublette	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
A1: Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)	Andere Patientenpopulation
A2: Prüfintervention	<ul style="list-style-type: none"> Orale Vergabe von 30 mg Avacopan zweimal täglich (mindestens ein Patient erhielt im Verlauf der Studiendauer eine Behandlung mit Avacopan nach der aktuell gültigen Fachinformation) in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid 	Andere Prüfintervention, kein Patient erhielt im Verlauf der Studiendauer eine Behandlung mit Avacopan nach der aktuell gültigen Fachinformation
A3: Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> Best Supportive Care 	Nicht BSC
A4: Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Lebensqualität Sicherheit/Verträglichkeit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5: Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien mit Avacopan (Tavneos®) und mindestens 15 Patienten je Behandlungsarm	Tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, nicht-interventionelle Untersuchungen, Expanded Access Studies (Compassionate Use-Programme), nicht systematische Reviews
A6: Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> Studiendauer von mindestens 12 	Studiendauer von weniger als

	Wochen	12 Wochen
A7: Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Andere Sprachen
A8: Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister nicht verfügbar (z.B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Brief, Editorial), Review
a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens 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 müssen nicht erbracht werden.		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um zur Bewertung des Zusatznutzens von Avacopan (Tavneos®) zur Therapie in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid bei erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte am 07.12.2021 jeweils eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Avacopan (Tavneos®) in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche Dialog sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche der Cochrane Library. Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-B beschrieben sind. Für die Suche in der Datenbank CENTRAL wurden keine Einschränkungen vorgenommen. In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Suche jeweils auf humane/nichttierexperimentelle sowie auf englisch- und deutschsprachige Studien eingeschränkt. In der Datenbank EMBASE wurden zudem alle bereits zuvor in der Datenbank MEDLINE identifizierten Treffer als Duplikate ausgeschlossen. Außerdem wurden in der Datenbank EMBASE alle weiteren Untersuchungen ausgeschlossen, die nicht als RCT identifiziert wurden und ausschließlich als Publikationstyp „Conference abstract“ gekennzeichnet waren. Zur Identifikation von RCT wurde jeweils der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach (4) eingesetzt. Für die Datenbank MEDLINE wurde hierfür zusätzlich der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach angewandt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene

Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben des G-BA durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte zwischen dem 03. und 7. Januar 2022 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>). Die Suche erfolgte jeweils nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avacopan (Tavneos®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Anzahl der Treffer je Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt. Alle identifizierten, ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff) wurde am 03. Januar 2022 nach den oben beschriebenen Vorgaben durchgeführt. Es wurde jeweils eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avacopan (verwendete Suchbegriffe: Avacopan, Tavneos®) vorgenommen. Dabei wurden alle Treffer im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren gesichtet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Selektion, der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurden alle Duplikate eliminiert. Anschließend wurden alle potenziell relevanten Studien anhand der Titel und Abstracts identifiziert und im Volltext gesichtet. Dabei wurden die Studien auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Eventuelle Abweichungen der Bewertungen wurden durch Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert. Nach der Sichtung aller als potenziell relevant beurteilten Volltexte wurde schließlich eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden zunächst anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden die Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben

genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle Ergebnisse im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden insbesondere Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie Beschlüsse des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentationen gesichtet und die darin dargestellten Studien unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-E):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt gemäß den oben beschriebenen Vorgaben und Methoden analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dargestellt. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Randomisiert kontrollierte Studien

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die RCT-Studien ADVOCATE und CLEAR.

A. Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandelnden
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (Begleitbehandlungen, Transparenz des Patientenflusses, Qualität von Interimsanalysen)

B. Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Aspekte (Prüfung auf Datenkonsistenz, Prüfung auf Plausibilität der Angaben, Angemessenheit der statistischen Verfahren)

Dabei wurde das Verzerrungspotenzial entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotenzial deutet im Gegenzug darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern könnte. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Die Feststellung eines hohen Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt führte jedoch nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus dem Nutzendossier.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte für die RCT-Studien ADVOCATE und CLEAR anhand des CONSORT-Statements (siehe auch Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avacopan (Tavneos®) erfolgt anhand der Studien ADVOCATE und CLEAR. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind jeweils der Beschreibung des einfachen, deskriptiven Vergleichs der Studienergebnisse zu entnehmen. Daher wurde auf eine separate Darstellung der einzelnen Studien verzichtet.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

Demographische Charakteristika der Studienpopulationen

Für die Studien ADVOCATE und CLEAR werden folgende demografische Charakteristika berichtet:

- Alter zum Screening
- Alter nach Kategorie, n (%)
- Alter bei AAV-Diagnose
- Geschlecht, n (%)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- BMI (kg/m²)
- Raucherstatus, n (%)
- Herkunft, n (%)
- Ethnizität, n (%)
- Land, n (%)
- Geografische Region, n (%)

Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen

Für die Studien ADVOCATE und CLEAR werden folgende demografische Charakteristika berichtet:

- AAV Status, n (%)
- ANCA Positiv, n (%)
- AAV-Typ, n (%)
- Dauer der ANCA-assoziierten Vaskulitis (in Monaten)
- Standardtherapie, n (%)
- Kategorie der Stratifikation, n (%)
- BVAS Einschlusskriterien, n (%)
- BVAS Score
- VDI Score
- Nierenerkrankung bei Baseline, n (%)
- eGFR (mL/min/1,73 m²)
- eGFR (mL/min/1,73 m²), n (%)
- Hämaturie, n (%)
- UACR (mg/g)
- UACR (mg/g), n (%)
- Urin MCP-1:Kreatinin ratio (pg/mg Kreatinin)
- SF-36 Mentaler Gesamtscore
- SF-36 Körperlicher Gesamtscore
- EQ-5D-5L (VAS Score)

- EQ-5D-5L (Index-Wert)

Für die Studie ADVOCATE wurde außerdem die medizinische Vorgeschichte der Patienten berichtet.

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avacopan (Tavneos®)

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ADVOCATE-Studie	CLEAR-Studie
Mortalität	-	-	-	-
Morbidität	Therapieansprechen	BVAS	X	X
	Anhaltende Remission	BVAS	X	-
	Frühe Remission	BVAS	X	-
	Rezidive		X	-
	GTI	Worsening und Improvement Score	X	-
	Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden		X	X
	Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis		X	X
	Nierenfunktion	eGFR	X	X
	Albuminurie	UACR	X	X
	Entzündungsaktivität der Niere	MCP-1	X	X
	Organschäden	VDI	X	X
	ANCA-Status		X	X
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EQ-5D-5L (VAS und Index Score)	X	X
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Allgemeine Lebensqualität	SF-36	X	X
Allgemeine Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	UE	X	X
		SUE	X	X
		UE nach Kausalität	X	X

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien als Gesamtmortalität im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht.

Morbidität

ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV) ist eine autoimmune Erkrankung, die episodisch rezidivierend auftritt und multiple Organsysteme schädigen kann. Das klinische Bild ist demnach sehr heterogen und inkludiert Nierenfunktionseinschränkungen, Entzündungen der Haut, Beteiligung der Lungen und des HNO-Trakts, neurologische Störungen und andere Symptome (5). 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 (6).

Remission (Primärer Endpunkt)

AAV verläuft rasch progredient und kann in kurzer Zeit zu schweren Organschäden führen. Neben der erhöhten Mortalitätsrate haben Patienten mit AAV ein stark erhöhtes Risiko eines Nierenversagens. Ziel der Therapie der AAV ist deshalb eine möglichst vollständige Verringerung der AAV-Symptomatik, also eine komplette Remission. Die für den Patienten spürbare Abnahme von Krankheitssymptomen wird als patientenrelevant eingestuft. Der Erhalt der Remission ist auch für den weiteren Therapieverlauf bei der chronischen Krankheit AAV entscheidend, da hierüber festgelegt wird, welche Medikation im Rahmen der Induktions- und Erhaltungstherapie Anwendung findet. Die Remission der Erkrankung kann zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben werden.

Rezidive

Das Wiederauftreten der Krankheitssymptome stellt bei AAV-Patienten ein großes Problem dar. Bei dieser chronischen Krankheit können plötzliche Rückfälle immer wieder auftreten, sie lassen sich nicht vorhersagen und sind oft lebens- oder organbedrohend. Diesbezüglich können sich folgende Symptome manifestieren: Nierenfunktionsstörungen bis hin zur Insuffizienz, Beteiligung der Lungen (Lungenblutungen), Purpura, eine Beteiligung der Augen und des Hals-Nasen-Ohren-Trakts, neurologische Störungen, sowie weitere unspezifische systemische Symptome (7, 8). Beispielsweise erhöht sich das Risiko eines terminalen Nierenversagens (ESRD, end-stage renal disease) mit jedem Schub der Erkrankung und erreicht bei Patienten mit Nierenbeteiligung eine Wahrscheinlichkeit von 25-35 % (9). Rezidive bedeuten daher eine erneute hohe Krankheitslast und ein Risiko für Patienten mit AAV.

Insbesondere bei Erstdiagnosen oder Rezidiven werden hohe Dosen systemischer Glukokortikoide eingesetzt, um eine Remission zu erreichen. Die herkömmlichen Therapiemaßnahmen zeichnen sich dadurch aus, dass sie effektiv eine Remission einleiten. Jedoch sind sie 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 (8). Die Verhinderung oder Verzögerung von Rezidiven ist daher als hoch patientenrelevant einzustufen – eine AAV Therapie, die Rezidive verhindert oder zumindest deren Anzahl minimiert, bedeutet für die Patienten einen deutlich verbesserten Gesundheitszustand.

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

Um die AAV-spezifische Symptomatik umfassend, systematisch und reproduzierbar darzustellen, wurde der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) entwickelt (10), welcher in den vorliegenden klinischen Studien in seiner dritten, aktuellen Version eingesetzt wird (11). Der BVAS ist eine für systemische Vaskulitis validierte Skala, die gezielt die Aktivität der Vaskulitis anhand Vaskulitis-spezifischer Symptome abbildet (12-17). Dabei wird die Vaskulitis-Aktivität in insgesamt neun verschiedenen Organsystemen über definierte Items erhoben, die ein Gesamtbild der Krankheitsaktivität erlauben. Wird der BVAS während der AAV-Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben, können dadurch Veränderungen der Krankheitsaktivität nachgewiesen werden. Somit ist der BVAS ein reproduzierbarer Parameter zur Bestimmung der Krankheitsaktivität, der Änderungen der Morbidität der Patienten darstellen kann (11).

In neun Organsysteme kategorisiert (Haut, Schleimhäute und Augen, HNO, Thorax, kardiovaskuläre Symptome, Abdomen, Niere, Nervensystem, Allgemeinsymptome) werden insgesamt 56 Items wie beispielsweise in der Kategorie „Abdominal“ die Symptome Peritonitis, Blutstuhl oder ischämischer Schmerz bewertet. Für jedes Organsystem ergibt sich jeweils ein Subscore. Der bewertende Arzt kann hierbei einzeln eine Aussage über die Aktivität jedes einzelnen Symptoms machen. Die Items vergeben gewichtete Punkte für die Befunde. Die durch Vaskulitis hervorgerufenen Symptome/Items werden zum BVAS zusammengezählt, die Summe spiegelt die Krankheitsaktivität insgesamt wider. Ein Gesamt-Score von 0 bedeutet keinerlei Krankheitsaktivität oder auch eine komplette Remission, höhere Werte zeigen eine steigende Vaskulitis-Aktivität an.

Die aktuelle 3. Version des BVAS korreliert nachweislich mit der Entscheidung des Arztes für oder gegen eine Eskalation der Behandlung, der ärztlichen Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität, dem Vaskulitis-Aktivitätsindex und verbesserte sich deutlich zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose (welche meist aufgrund eines Krankheitsschubes geschieht) und einer Beobachtung drei Monate darauf (11). Der BVAS wurde bei britischen Patienten validiert (11) und bei europäischen Patienten re-validiert (18, 19). Reproduzierbarkeit und Sensitivität des Tests waren in allen Organsystemen hoch. Insgesamt handelt es sich um einen anerkannten, sensitiven und für systemische Vaskulitis validierten Endpunkt. Der BVAS erlaubt eine zeitlich variable Messung der Veränderung der Vaskulitis-Aktivität; so können kurz- und langfristige Effekte gleichermaßen gemessen werden (20-22). Die Nutzung des BVAS zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität wird von den folgenden Fachgesellschaften empfohlen: European League Against Rheumatism (EULAR) / European Renal Association (ERA), die deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) sowie die British Society of Rheumatology (BSR) [zusammengefasst von (23)].

Jede der neun Organ-Kategorien (mit Ausnahme des renalen Systems) enthält Items, die mit Schmerz und/oder massiven Beeinträchtigungen der Lebensfunktion (z.B. Atemstillstand) oder des normalen Lebens (z.B. Seh- oder Hörverlust) verbunden sind. Daraus lässt sich ableiten, dass die mittels BVAS erhobene Symptomatik und Krankheitsaktivität direkt die patientenrelevante und für den Patienten spürbare Belastung aufzeigt und quantifiziert.

Zusammenfassend handelt es sich bei den Endpunkten Remission und Rezidive um patientenrelevante Endpunkte(24), die mittels BVAS, einem krankheitsspezifischen und validierten Instrument erfasst wurden.

Glukokortikoidtoxizität (GTI)

Glukokortikoide sind ein fester Bestandteil der AAV Therapieleitlinie. Aufgrund ihrer potenten entzündungshemmenden und immunsuppressiven Wirkung leiten sie schnell und effektiv eine Remission der Vaskulitis-Symptome ein, sodass Glukokortikoide in erster Linie in der Induktionsphase und zur Behandlung von Rezidiven eingesetzt werden. Aus Mangel an alternativen Therapiemöglichkeiten werden Glukokortikoide auch, nach individuellem Bedarf, langfristig mit geringer Dosis in der Erhaltungstherapie eingesetzt (25).

Von langfristiger Behandlung mit hochdosierten Glukokortikoiden wird dringend abgeraten, da Glukokortikoide durch die Ähnlichkeit zu körpereigenen Steroidhormonen starke Nebenwirkungen verursachen. Die Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse korrelieren im Wesentlichen mit der Dauer der Therapie und der Höhe der Dosis. Die unerwünschten Wirkungen lassen sich in kurz- und langfristige Effekte einteilen; zu den Letzteren gehört die Gefahr einer lebensbedrohenden und akuten Nebenniereninsuffizienz, bei längerer Applikation kann es zur Atrophie der Nebennierenrinde kommen. Unter einer lang dauernden pharmakodynamischen Glukokortikoid-Therapie wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich Blutdrucks, Körpergewicht, Blutzucker, Serumelektrolyte, Calcium im Urin, Knochendichte, Symptome 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 Glukokortikoid-Wirkung besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Superinfektionen, Diabetes mellitus aufgrund der glukoneogenetischen Wirkung, das iatrogene Cushing-Syndrom, 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 treten auf. (26-29).

Aufgrund der vielfältigen und hoch belastenden Nebenwirkungen fordert die EULAR (European League Against Rheumatism) die sicherere Anwendung von Glukokortikoiden bei Ärzten und Patienten gleichermaßen (30). Generell muss die Verwendung von Glukokortikoiden optimiert werden, um ein Gleichgewicht zwischen ihrer Wirksamkeit und Toxizität herzustellen. Um nach erfolgreicher Glukokortikoid-Therapie die Balance des

Steroid-Hormonhaushalt nicht unnötig zu belasten, muss eine hoch dosierte und länger andauernde Glukokortikoid-Therapie grundsätzlich langsam ausschleichend beendet werden.

Die hohe Symptomlast durch die Gabe von Glukokortikoiden wurde bereits mehrfach vom G-BA als patientenrelevantes Problem anerkannt und die Reduktion der Steroiddosis als Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-assoziiierter Nebenwirkungen angesehen (31-33).

2017 wurde von Miloslasvky et al. der sogenannte Glukokortikoid-Toxizitätsindex (GTI) von einem Expertengremium entwickelt, mit dem die Glukokortikoid-assoziierte Morbidität direkt und systematisch gemessen und quantifiziert werden kann (34).

Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen werden im GTI anhand von neun Domänen bewertet:

- Body-Mass-Index
- Glukosetoleranz
- Blutdruck
- Lipide
- Knochendichte
- Steroid Myopathie
- Hauttoxizität
- Neuropsychiatrische Wirkungen
- Infektionen

Die zeitliche Veränderung innerhalb jeder Domäne wird positiv oder negativ bewertet, so wird beispielsweise für den BMI eine Verbesserung mit -8 Punkten, eine Stagnation mit 0 Punkten, eine moderate BMI-Erhöhung mit 21 Punkten und eine starke BMI-Erhöhung mit 36 Punkten bewertet. Über die neun Domänen wird dann der Gesamtscore ermittelt, der als aggregierter Improvement Score bezeichnet wird, dieser kann positiv oder negativ sein.

Zusätzlich wird ein kumulativer Worsening-Score ermittelt, in den nur die sich verschlechternden Domänen gezählt werden. Damit erhöht sich der Worsening Score kontinuierlich oder bleibt maximal gleich, wenn keine weiteren Nebenwirkungen auftreten.

In einer prospektiven Kohortenstudie an AAV-Patienten wurde gezeigt, dass der GTI die Veränderungen der Glukokortikoid-Toxizität im Laufe der Zeit gut erfasst, dies gilt sowohl für Verbesserungen als auch Verschlechterungen der Glukokortikoid-induzierten Morbidität (35). Auch bei Patienten mit Asthma zeigte der GTI eine gute Sensitivität zur Dosis der verabreichten Glukokortikoide, da die kumulative Prednisondosis stark mit der Erhöhung des kumulativen Worsening Scores korrelierte (36).

Zusammenfassend stellen die Nebenwirkungen der Glukokortikoid-Therapie ein großes und bekanntes Risiko für die Patienten dar und sind damit patientenrelevant. Mit dem Instrument

des GTI liegt ein validiertes Instrument vor, um die Glukokortikoid-assoziierte Morbidität systematisch zu erfassen.

Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden, kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis

Glukokortikoide leiten schnell und effektiv eine Remission der AAV-Symptome ein, aber die unerwünschten Nebenwirkungen stellen für die Patienten ein Risiko dar.

Aufgrund der Effektivität der Glukokortikoide hat sich deren Nutzung bei der Induktion von Remissionen bewährt, dies sowohl bei neu diagnostizierter AAV als auch bei Rezidiven. Die eingesetzte Dosis hängt von dem Gesundheitszustand des Patienten ab. Zur Einleitung einer Remission während eines Schubes ist initial eine hohe Glukokortikoid-Dosis von bis zu 1 mg/kg/Tag nötig, die deutsche Gesellschaft für Rheumatologie [DGRh] beschreibt Pulse von bis zu 1 g *i.v.*/Tag bei schweren Verläufen (25). Um über eine längere Behandlungsdauer erfolgreich therapieren zu können und die Glukokortikoid-Risiken zu minimieren, wird die bestehende Glukokortikoid-Therapie mit der Vergabe von Immunsuppressiva kombiniert. In der Erhaltungstherapie wird die Glukokortikoid-Dosis reduziert und nach Möglichkeit komplett ausgeschlichen.

In diesem Zusammenhang ist die Cushing-Schwellendosis von Bedeutung, bei deren längerfristiger Überschreitung sich das iatrogene Cushing-Syndrom entwickeln könnte. Ein langfristiges Überschreiten der Cushing-Schwelle (5 – 7,5 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ist nachweislich mit Glukokortikoid-typischen Nebenwirkungen verbunden, die zum Teil irreversibel sind. Die Dosis der in der AAV-Therapie eingesetzten Glukokortikoide sollte daher so schnell wie medizinisch vertretbar, nach Möglichkeit nach 3 Monaten der Therapie, unter die Cushing-Schwelle gesenkt werden (37).

Um das Sicherheitsprofil ganzheitlich beurteilen zu können, sollte nicht nur die Tagesdosis von Glukokortikoiden, sondern auch die kumulative Gesamtdosis über die Therapiedauer hinweg betrachtet werden. Die verabreichte kumulative Gesamtdosis ergibt sich aus der Summe der in der Studie vorgesehenen sowie der zusätzlich benötigten Glukokortikoide für jeden Patienten. Die Entscheidung über die Vergabe der zusätzlich benötigten Glukokortikoide wurde vom behandelnden Arzt getroffen und kam immer dann in Betracht, wenn sich das Krankheitsbild des Patienten verschlechtert hatte. Die daraus resultierende Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis stellt wiederum ein Risiko für den Patienten dar, da die Glukokortikoid-Nebenwirkungen von ihrer Dosierung abhängen. In einer retrospektiven Studie mit über 8000 Patienten, die an Riesenzellarteriitis litten, wurde gezeigt, dass für jeweils 1 g kumulative Glukokortikoid-Dosis das Risiko, eine Komplikation im Zusammenhang mit der Glukokortikoid-Behandlung zu entwickeln, um 3 % bis 8 % anstieg (38). Dieser Anstieg des Risikos unterstreicht den Bedarf an neuen Therapien, welche die Gesamtmenge der Glukokortikoide reduzieren. Im Nutzenbewertungsverfahren von Belimumab/Benlysta® wurde die Reduktion der Glukokortikoid-Dosis bereits als patientenrelevant anerkannt (31), da im Vergleich zur Placebo-Gruppe sowohl die Tagesdosis als auch die kumulative Gesamtdosis der Glukokortikoide über den Zeitraum von 52 Wochen reduziert werden konnte (39).

Eine verringerte kumulative Gesamtdosis unterhalb der Cushing-Schwelle könnte somit die Schäden der Glukokortikoid-Therapie bei den Patienten im Avacopan-Arm minimieren. Eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis wurde vom G-BA in verschiedenen weiteren Nutzenbewertungsverfahren bereits als patientenrelevant anerkannt. Hierbei handelt es sich um die Wirkstoffe Belimumab/Benlysta® (31), Mepolizumab/Nucala® (32) und Benralizumab/Fasenra®(33).

In diesen Verfahren argumentierte der G-BA, dass „der Einsatz von Glukokortikoiden, insbesondere in hohen Dosierungen über längere Zeiträume zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen führen kann. Die Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide unter die sogenannte Cushingschwelle wurde als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen.“

Nierenfunktion gemessen als eGFR

Funktionsstörungen der Niere zählen zu den häufigsten Begleiterscheinungen der AAV, die Mehrzahl der Patienten mit GPA und MPA weisen eine Nierenbeteiligung auf [zusammengefasst von (9, 40)]. 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 asymptomatisch, bis ein fortgeschrittenes Nierenversagen auftritt. Daher muss die Nierenbeteiligung bei AAV vor der Entstehung von vom Patienten wahrgenommenen Symptomen 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 Präsentation eng mit der Nierenfunktion assoziiert sind.

Das Risiko eines terminalen Nierenversagens (ESRD, end-stage renal disease) wächst mit jedem Schub der Erkrankung und erreicht bei Patienten mit Nierenbeteiligung eine Wahrscheinlichkeit von 25-35 % (9). Diese Patienten benötigen Nierenersatztherapien wie Dialyse, oder Nierentransplantationen. 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.

Wie eingangs beschrieben, ist das Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz bereits zu spät, um die Nierenfunktion zu retten-. Der Verlust der Organfunktion ist nicht reversibel. Daher ist die Reduktion der Wahrscheinlichkeit für die Niereninsuffizienz ein hoch relevantes und patientenrelevantes Therapieziel der in der Behandlung der AAV und wird durch eine Stabilisierung oder idealerweise Verbesserung der Nierenfunktion klinisch angestrebt.

Da die Nierenbeteiligung eine hochrelevante klinische Manifestation der AAV ist, sind zuverlässige und reproduzierbare Verfahren erforderlich, um die Nierenfunktion und das Nierenüberleben der Patienten über die Zeit zu analysieren (41). Die Filteraktivität der Niere ist im klinischen Alltag ein zuverlässiges Maß zur gesamtheitlichen Einschätzung der Nierenfunktion und wird als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) angegeben. Die GFR ist dabei

das in den Glomeruli pro Zeiteinheit erzeugte Ultrafiltrat. Sie gibt die Menge an flüssigen Blutbestandteilen an, die von der Niere gefiltert werden. Da die direkte Messung der GFR in der täglichen Praxis zu aufwendig ist, wird sie anhand des Serumproteins Kreatinin und dessen Konzentrationsverhältnis in Serum und Urin geschätzt und als eGFR (estimated GFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) in Abhängigkeit der Serum-Kreatinin Bildungsrate dargestellt. Der ermittelte Serum-Kreatinin-Ratio wird mit der Körperoberfläche des Patienten ins Verhältnis gesetzt und mit der Dimension ml/min/1,73m² Körperoberfläche angegeben.

Die eGFR ist ein essenzieller Parameter zur Einleitung diagnostischer, präventiver und therapeutischer Maßnahmen im klinischen Alltag. Der akute therapeutische Bedarf der Patienten wird anhand von eGFR-Schwellenwerten bestimmt, welche in den ärztlichen Leitlinien definiert sind (42-44). Darüber hinaus wurde die eGFR auch als prädiktiver Faktor für Nierenschädigungen und Nierenversagen sowie damit verbundener Mortalität identifiziert (42). In der deutschen wie auch der europäischen Vaskulitis-Leitlinie ist die eGFR zudem das vorherrschende Maß für die Ermittlung der Nierenfunktion (23, 37). Die unabhängige Organisation KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) hat die Nutzung der eGFR empfohlen, die Nierenfunktionalität zu bewerten (45). Weiterhin steht die eGFR signifikant im Zusammenhang mit der physischen Funktion und Gesundheit sowie den Auswirkungen und der Belastung durch die Nierenerkrankung. Dabei war eine Abnahme der eGFR mit einer Verstärkung der von den Patienten wahrgenommenen Belastung durch die Nierenfunktionseinschränkung verbunden (46).

Die eGFR bildet die Grundlage zur Feststellung der chronischen Nierenfunktionseinschränkung bis hin zur Niereninsuffizienz. Die Nierenfunktionseinschränkung wird anhand der sogenannten CKD-Stadien (chronic kidney disease) in fünf Stadien (G1 bis G5) unterteilt, wobei das Stadium G3 in zwei Substadien unterteilt wird. G1 (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²) und G2 (eGFR von 60 – 89 ml/min/1,73 m²) zeichnen sich durch eine normale bzw. nur leichte Einschränkung der Nierenfunktion aus und reichen allein nicht für die Diagnose CKD aus. Bei den Stadien G3a (eGFR von 45 - 59 ml/min/1,73 m²) und G3b (eGFR von 30 – 44 ml/min/1,73 m²) handelt es sich bereits um eine mittelgradige Niereninsuffizienz, bei der die Nierenfunktion mild bis moderat bzw. moderat bis hochgradig eingeschränkt ist. Beim Stadium G4 (eGFR von 15 – 29 ml/min/1,73 m²) handelt es sich um eine hochgradige Niereninsuffizienz, während das Stadium G5 (eGFR $<$ 15 ml/min/1,73 m²) ein terminales Nierenversagen bedeutet. Allgemein sind bei Patienten mit CKD die Mortalität und Morbidität erhöht (45, 47-49). CKD verursacht bereits in frühen Stadien deutliche Symptome, die mit einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen (50). Die Symptome treten selten allein, sondern meistens gemeinsam auf (50). Dabei korrelieren höhere CKD-Stadien mit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Leistung in physischen Funktionstests (38). Außerdem geht ein höheres CKD-Stadium mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krankenhausaufenthalte und Mortalität einher (48). Die häufigsten Symptome, unabhängig vom CKD-Stadium, umfassen Fatigue (bei 77 % der Patienten), Knochen- oder Gelenkschmerzen (60 %), Juckreiz (60 %) und Appetitverlust (51 %) (50). Die Anzahl und Schwere der physischen und emotionalen Symptome (z.B. Angst) von CKD-Patienten sind ähnlich der Belastung von Krebspatienten. Patienten mit einer

fortgeschrittenen CKD (G4 oder G5) benötigen über Jahre hinweg bis hin zu ihrem Tod intensive, palliative Pflege und Unterstützung durch Dialyse oder Transplantation (39).

In einer Langzeit-Validierung der Nierenrisikoscores bei Vaskulitis bei Patienten aus Südeuropa wurde festgestellt, dass die Kategorisierung der eGFR zu Beginn der Erkrankung (G0 und G1) eines der wichtigsten prognostischen Mittel ist. Nur der prozentuale Anteil normaler Glomeruli bei der Nierenbiopsie ermöglichte eine bessere prognostische Stratifizierung bei Patienten mit einer eGFR von 15 mL/min/1,73 m² (49).

Der G-BA hat die Patientenrelevanz der schweren Nierenfunktionsstörung und des Nierenversagens anhand der eGFR in der Vergangenheit bereits anerkannt: In den Tragenden Gründen des Beschlusses am 19. Dezember 2019 zu Dapagliflozin (Forxiga®), das bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung indiziert ist, wurde Folgendes zu den CKD Stadien und die eGFR festgehalten: „Die Einzelkomponente „bestätigte anhaltende ≥ 40 % Reduktion der eGFR zu eGFR < 60 ml/min/1,73 m²“ weist auf eine fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion hin, beginnend ab CKD-Stadium 3 (mit moderater Funktionseinschränkung), einschließlich Stadium 4 und 5 (mit schwerer Funktionseinschränkung und chronisches Nierenversagen). Das Erreichen des CKD-Stadium 4 und 5 ist patientenrelevant.“ (48)

Zudem wurde vom G-BA kürzlich die regelmäßige Erhebung der eGFR im Rahmen von Disease Monitoring Programs gefordert: Für Diabetes Mellitus wurde eine jährliche Ermittlung der eGFR gefordert, die zur Ermittlung einer progredienten Nierenfunktionsstörung sowie der Anpassung der Therapie herangezogen wird (51).

Auch zur Therapie der Osteoporose wurde eine Überwachung der Nierenfunktion gefordert: „Bei Verordnung von renal eliminierten Arzneimitteln soll bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren die Nierenfunktion mindestens in jährlichen Abständen durch Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate auf der Basis des Serum-Kreatinins nach einer Schätzformel (eGFR) überwacht werden. Bei festgestellter Einschränkung der Nierenfunktion sind die Dosierung der entsprechenden Arzneimittel sowie gegebenenfalls das Untersuchungsintervall der Nierenfunktion anzupassen.“ (50)

Zudem wurden signifikante Zusammenhänge der eGFR mit der physischen Funktion und Gesundheit sowie den Auswirkungen und der Belastung durch die Nierenerkrankung nachgewiesen. Dabei war eine Abnahme der eGFR mit einer Verstärkung der von den Patienten wahrgenommenen Belastung durch die Nierenfunktionseinschränkung verbunden (46). Da die CKD-Stadien zusammengenommen mit der eGFR als Einzelkomponente direkt die Nierenfunktion einschließlich Niereninsuffizienz sowie terminales Nierenversagen und damit den Behandlungsbedarf der Patienten anzeigen, handelt es sich bei der Nierenfunktion, ermittelt anhand der eGFR, um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Albuminurie

Wie schon beim eGFR Endpunkt beschrieben, zählt eine Funktionsstörungen der Niere zu den häufigsten Begleiterscheinungen der AAV [zusammengefasst von (9, 40)]. Eine Schädigung der Niere kann neben der eGFR auch mittels des Urin-Albumin Kreatinin-Quotienten (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio; UACR), angegeben in mg/g Kreatinin, bewertet werden. Dabei wird Albuminurie als die prozentuale Veränderung des Verhältnisses aus dem Protein Albumin und dem Stoffwechsel-Metaboliten Kreatinin im Urin (urinäres Albumin-Kreatinin Verhältnis; UACR) operationalisiert. Nur wenn eine Schädigung des Nierengewebes vorliegt, kann auch Albumin im Urin nachgewiesen werden (52). Dementsprechend ist auch das alleinige Vorliegen einer Albuminurie (≥ 30 mg/g) ein Marker für eine Niereninsuffizienz, auch wenn die eGFR im Normalbereich liegt. In der Versorgungsleitlinie von Typ-2-Diabetes werden Albuminurie und der Nierenfunktionsverlust, angezeigt durch die UACR und die eGFR, daher als unabhängige Risikomarker für die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität betrachtet (53).

Albuminurie kann auch, wie die eGFR in CKD-Stadien eingeteilt werden. Die Albuminurie wird in der neuen KDIGO-Klassifikation erwähnt, welche nebst der GFR auch die Albuminurie berücksichtigt. Eine CKD liegt zum Beispiel dann vor, wenn Patienten über mehr als drei Monate eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m² und/oder eine UACR ≥ 30 mg/g aufweisen oder wenn andere Befunde einen Nierenschaden anzeigen (54).

Da das heterogene Krankheitsbild der AAV verschiedenste Nachweismethoden für die Einordnung bedarf, ist auch die Albuminurie ein wichtiger relevanter Endpunkt, um die Funktion der Nieren zu beurteilen.

Entzündungsaktivität der Niere

Entzündungsreaktionen in der Niere und daraus resultierende Funktionsstörungen zählen zu den häufigsten Begleiterscheinungen der AAV, [zusammengefasst von (9, 40)]. Dabei kann die Entzündungsaktivität der Niere auch über das MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1): Kreatinin Verhältnis im Urin bestimmt werden. MCP-1 ist ein körpereigenes Chemokin, welches dafür zuständig ist, Makrophagen zu rekrutieren und zu aktivieren. Es wird unter anderem von Nierenzellen produziert und wirkt bei akuten ischämischen und toxischen Nierenschädigungen mit (55). Nachgewiesen wurde die Entzündungsaktivität der Niere mit Hilfe eines ELISA über das MCP-1: Kreatinin Verhältnis im Urin und als pg MCP-1/mg Kreatinin dargestellt.

Da der Nachweis von den vorherrschenden Entzündungsreaktionen der Niere bei AAV mit Funktionsstörungen dieser einhergehen, ist dieser auch einer der wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte (siehe Funktionsstörungen der Niere eGFR). Bei Typ 2 Diabetes wurde schon gezeigt, das MCP-1 eine bedeutende Rolle bei der Entzündungsreaktion in den Nieren von Diabetikern während des Fortschreitens der Erkrankung einnimmt (56).

Organschäden - VDI

Die Symptomatik der ANCA-assoziierten Vaskulitis führt potenziell zu Organschädigungen, welche das Wohlbefinden des Patienten sowie die Funktionsfähigkeit der betroffenen Organe negativ beeinflussen und die Organe dauerhaft schädigen können. Zudem erhöhen Organschädigungen, insbesondere die Schädigung lebenswichtiger Organe, zwingend die Wahrscheinlichkeit einer verfrühten Sterblichkeit.

Das Ausmaß an Organschäden wurde in den klinischen Studien mittels des Vasculitis Damage Index (VDI) erhoben (57). Dieser eigens für Vaskulitis entwickelte Fragebogen erlaubt eine standardisierte klinische Beurteilung der bleibenden Organschäden, die durch oder während der Vaskulitis auftreten (58). Es handelt sich um einen vom behandelnden Arzt ausgefüllten Fragebogen, in dem Schädigungen von 64 Items ermittelt werden, welche in 11 Organsystem-Kategorien zusammengefasst sind:

- Schädigungen des Muskel-Skelett-Systems
- Haut-/Schleimhautschädigungen
- Schädigungen des Auges
- Schädigungen von Hals/Nase/Ohren (HNO)
- Lungenschädigungen
- Herzscheidigungen
- Periphere vaskuläre Schädigungen
- Gastrointestinale Schädigungen
- Nierenschädigungen
- Neuropsychiatrische Schädigungen
- Schäden durch die Therapie

So gehören beispielsweise die Items Alopezie, Hautgeschwüre und Mundgeschwüre zur Kategorie Hautschädigungen.

Die Schädigung wurde definiert als das Vorhandensein irreversibler Narben, die nach Beginn der Vaskulitis auftraten und für mindestens 3 Monate lang beobachtet wurden. Diese Frist wurde willkürlich festgelegt, um langfristige Schäden von der aktiven Entzündung zu unterscheiden. Akute irreversible Ereignisse, wie z.B. eine Darmresektion, sollten 3 Monate nach dem akuten Ereignis bewertet werden, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Schädigungen werden entweder als vorhanden oder nicht vorhanden bewertet, unabhängig davon, ob die Schädigung später der aktiven Vaskulitis, Komplikationen der Behandlung, einer Infektion oder gleichzeitigen Erkrankungen zuzuschreiben ist, vorausgesetzt, dass die Schädigung seit Beginn der Vaskulitis auftrat. Für jedes als geschädigt gewertete Item wird ein Punkt vergeben. Der Index ist kumulativ; der VDI-Wert kann also nur stabil bleiben oder steigen. Bei jeder folgenden Bewertung zählen alle zuvor bewerteten Items. Der VDI-Score ist die einfache Summe der Schädigungen, die Summe spiegelt die Organschädigung wider. Scores

reichen von 0 (kein Schaden) bis maximal 64 Punkte. Der Fokus des VDI liegt in der Betrachtung permanenter Schädigungen. Per Definition sind ermittelte Schäden dauerhaft, deshalb kann sich VDI nur erhöhen, nicht mit der Zeit abnehmen.

Der VDI wurde erstmalig in Großbritannien retrospektiv validiert, wobei sich neben einer guten Reproduzierbarkeit und Sensitivität des Tests eine starke Korrelation mit der Mortalität der Patienten verzeichnen ließ (58). Re-Validierungen mit europäischen Patienten mit Vaskulitis bestätigten dies, dabei konnte auch eine starke Korrelation des VDI mit dem „Combined damage assessment index“ (CDA) beobachtet werden (18). Weitere Validierungen bezeugten ebenfalls die Validität des VDI (59, 60). Eine Korrelation mit dem BVAS war nicht zu erwarten, da der VDI im Gegensatz zum BVAS keine tagesaktuelle Krankheitsaktivität ermittelt, sondern eine dauerhafte Organschädigung.

Der VDI ist in Europa wie auch in Deutschland von den Fachgesellschaften European League Against Rheumatism (EULAR), der European Renal Association (ERA) und der European Vasculitis Society (EUVAS) sowie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) in den aktuellen Leitlinien als fester Bestandteil der therapiebegleitenden Bewertung integriert (23, 37).

Zusammenfassend handelt es sich beim Endpunkt Organschädigungen um einen patientenrelevanten Endpunkt, da er direkt den irreversiblen Morbiditätszustand der Patienten darstellt und zudem direkt mit dem Risiko einer verfrühten Mortalität assoziiert ist. Mit dem VDI wird der Grad der Organschädigung anhand eines validierten, krankheitsspezifischen Instruments erhoben.

ANCA-Status

Neben anderen Nachweismethoden wird bei Verdacht auf AAV zunächst 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 (25).

Es wird in der Literatur kontrovers diskutiert, ob die Klassifizierung der AAV basierend auf den Serotyp mittels des ANCA-Status oder mittels des klinischen Phänotyps eingeordnet werden soll (61). Neuere Erkenntnisse klinischer Studien haben den Nachweis erbracht, dass eine serologisch basierte Risikobewertung für Rezidive aussagekräftiger ist als eine Unterscheidung auf der Grundlage des Phänotyps. Derzeit gibt es keine validierten Diagnosekriterien für AAV, und auch eine ideale Klassifizierung ist schwer fassbar und relevante Fragen bleiben ungelöst (61). Zum Beispiel folgt das Muster der Organbeteiligung nicht immer eindeutig auf die ANCA-Serologie. Außerdem ist bis zu einem Drittel der Patienten mit Merkmalen, die auf AAV hindeuten, bei Routinetests ANCA-negativ, und wie diese Patienten am besten zu behandeln werden, ist derzeit noch unklar. Die laufende DCVAS-Studie (NCT01066208) (62), eine multinationale Beobachtungsstudie zur Entwicklung diagnostischer und aktualisierter Klassifizierungskriterien für Vaskulitis, wird eventuell einige dieser Fragen klären können. In einer weiteren Studie zeigt beispielsweise eine AAV-

Subgruppe mit weniger als 10 % Patienten einen negativen ANCA-Test (63). 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 (64). 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.

Wie bei allen Krankheiten, deren Spektrum breit gefächert ist, ist es schwierig Patienten Krankheitsgruppen zuzuordnen. Somit sind verschiedene Nachweismethoden für die Einordnung von AAV wichtig und auch das Monitoring des ANCA-Status neben anderen relevanten Endpunkten.

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

Zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das Instrument EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) herangezogen. Der EQ-5D ist ein Fragebogen, welcher ursprünglich als standardisiertes, generisches, nicht-krankheitsspezifisches Instrument zur Beschreibung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt wurde (65). In dieser Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels visueller Analogskala (VAS) und dem Index-Wert erhoben. Bei der Feststellung des Gesundheitszustandes anhand des EQ-5D VAS und Index-Wertes handelt es sich um einen Endpunkt der Kategorie Morbidität.

VAS ist eine Komponente des EQ-5D und stellt eine vertikale 20 cm lange Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) dar. Dabei führen die Befragten eine Selbstbewertung durch, die den eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einschätzt (66).

Bei der Erhebung des Index-Wertes kann der Patient zu jeder Dimension eine Aussage über das zutreffende Level treffen. Daraus ergibt sich eine 5-stellige Zahlenreihe von Werten von 1 bis 5, die den Gesundheitsstatus des Patienten innerhalb der verschiedenen Dimensionen darstellt. Je niedriger die einzelnen Stellen der Reihe, desto gesünder der Patient – ein vollständig gesunder Mensch würde somit mit einer 11111 kodiert. Insgesamt sind 3125 (= 5⁵) verschiedene Kombinationen möglich. Jeder einzelnen möglichen Kombination (Bsp.: 51452) wurde von den Entwicklern des Instruments ein länderspezifischer Index-Wert zugewiesen. Dieser ergibt sich aus einem nicht öffentlich zugänglichen Algorithmus. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert < 0 (variabel) bedeutet den schlechtmöglichen Gesundheitszustand (67).

Der Gesundheitszustand eines Patienten ist von direkter und hoher Relevanz, da er Aufschluss darüber gibt, wie sich der Patient fühlt. Ein verschlechterter Gesundheitszustand hat weitreichende Folgen mit erheblichen Auswirkungen auf alle Bereiche des Lebens wie das Sozial- oder das Arbeitsleben. Eine verringerte gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich besonders bei Patienten mit Dialysepflicht erkennen (68). Die hohe Reliabilität und Validität der EQ-5D VAS wurden zwar vornehmlich bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen festgestellt (69). Mittlerweile wurde der EQ-5D VAS aber als generisches, nicht-

krankheitsspezifisches Instrument zur Feststellung des Gesundheitszustandes von Patienten vielfältiger weiterer Erkrankungen genutzt, wie z. B. Hämophilie A, Diabetes Mellitus Typ 2, rheumatoide Arthritis, HIV-Infektion oder mykobakterielle Lungenerkrankung (70-73). Nach Pickard et al. wurde für die EQ-5D VAS zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Schwellenwert (minimal important difference, MID) von 10 Punkten gesetzt.

Der Gesundheitszustand mittels des EQ-5D VAS wurde beispielsweise ebenfalls bei den Nutzenbewertungsverfahren der Wirkstoffe Emicizumab (Hämophilie A), Nintedanib (Lungenfibrose), Dolutegravir/Rilpivirin (rheumatoide Arthritis) und Patisiran (Amyloidose) erhoben und bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und jeweils für die Nutzenbewertung herangezogen (74-83). Zusätzlich wurde der für die Responderanalyse verwendete Schwellenwert von 10 Punkten bereits bei der Nutzenbewertung der Wirkstoffe Nivolumab (Nierenzellkarzinom), Dacomitinib (Lungenkarzinom) und Pembrolizumab (Lungenkarzinom) vom G-BA akzeptiert (84-89).

Insgesamt handelt es sich somit auch beim Gesundheitszustand der AAV-Patienten, ermittelt anhand der EQ-5D VAS, um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt. Der EQ-5D Index-Wert berücksichtigt zudem eventuell vorhandene soziokulturelle Unterschiede in der Bewertung der verschiedenen Gesundheitszustände.

Lebensqualität

Allgemeine Lebensqualität – SF-36

Der Erhalt oder die Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt (24). Zur Ermittlung der allgemeinen Lebensqualität wurde der etablierte, validierte und krankheitsübergreifende Gesundheitsfragebogen Short Form 36 (SF-36) in seiner 2. Version herangezogen. Dieser Fragebogen umfasst 36 Items und wird vom Patienten selbst ausgefüllt.

Der Fragebogen teilt sich in zwei Überkategorien, die jeweils vier Unterkategorien umfassen.

1. Mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - a. Vitalität
 - b. Soziale Funktionsfähigkeit
 - c. Emotionale Rollenfunktion
 - d. Psychisches Wohlbefinden
2. Körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - a. Körperliche Funktionsfähigkeit
 - b. Körperliche Rollenfunktion

- c. Körperliche Schmerzen
- d. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

Darüber hinaus wurden ein mentaler und ein körperlicher Gesamtscore ermittelt. Die mögliche Punktzahl reicht von 0 bis 100 Punkten. Null Punkte spiegeln die größtmögliche Einschränkung wider, während 100 Punkte den bestmöglichen allgemeinen Gesundheitszustand darstellen. Eine Verbesserung im Vergleich zur Baseline wurde als klinisch relevant mit einem Unterschied ab 10 Punkten bewertet (90).

Meist wurde der SF-36 in onkologischen Nutzenbewertungen herangezogen, jedoch wurde dieser von G-BA auch als generisches Instrument zur Bestimmung der allgemeinen Lebensqualität in vielen Nutzenbewertungsverfahren, wie beispielsweise bei Tofacitinib (rheumatoide Arthritis) (91, 92), Ocrelizumab (Multiple Sklerose) (93) und Baricitinib (rheumatoide Arthritis) (94, 95) anerkannt.

Sicherheit

Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen“ (96). Dementsprechend ist bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) von größter Bedeutung für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels.

Es wurden für jede im Nutzendossier berücksichtigte klinische Studie die Gesamtraten der UE, schwerwiegenden UE und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE von besonderem Interesse dargestellt. Im Fokus stand hierbei die Kausalität zu den verwendeten Studienmedikationen und Begleitmedikation. Alle UE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) in Organsysteme und Einzelereignisse (System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)) eingestuft und dokumentiert. Damit erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nach den allgemein anerkannten Standards.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Aufgrund der Heterogenität der klinischen Studien ADVOCATE und CLEAR wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Bei der ADVOCATE-Studie basiert die erste Sensitivitätsanalyse auf der unstratifizierten Analyse, die das Therapieansprechen und die anhaltende Remission für die ITT-Population ermittelt. Für die unstratifizierte Analyse wurde die Wald-Konfidenzgrenzen für den Unterschied herangezogen. Die zweite Sensitivitätsanalyse basiert auf der stratifizierten Analyse und schließt die Patienten aus, die eine hohe Dosis nicht-studienbegleitender Glukokortikoide innerhalb der ersten 26 Wochen oder von Woche 26 bis 52 bekommen haben.

Darüber hinaus werden die Ergebnisse des Therapieansprechens und der anhaltenden Remission in Abhängigkeit der Stratifizierungsvariablen wie AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)) dargestellt. Zweiseitige 95% Konfidenzintervalle werden für die Differenz Avacopan minus Prednison unter Verwendung der Wald-Methode ermittelt.

Als Sensitivitätsanalysen wurden in der CLEAR-Studie eine MMRM-Analyse und eine ANCOVA. In der MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate. Bei der ANCOVA wurden die Kovarianten Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert genutzt. In beiden Analysen wurde der Least-Square Mittelwert der Differenz zwischen den Veränderungen zur Baseline in den verschiedenen Gruppen errechnet und gemeinsam mit dem 95 %-igen Konfidenzintervall und dem p-Wert berichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte

Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In diesem Dossier werden die a priori definierten Subgruppenanalysen für die Studie ADVOCATE dargestellt, da die Patientenzahlen ausreichend groß waren, um das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe zu erfüllen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen der a priori geplanten Subgruppenanalysen der CLEAR-Studie werden diese Subgruppen nicht dargestellt.

Für die beiden primären Endpunkte Therapieansprechen und anhaltende Remission wurden in der ADVOCATE-Studie 41 Subgruppen a priori definiert, wobei fünf Subgruppen aufgrund der geringen Populationsgröße von weniger als 10 Patienten nicht im Dossier gezeigt werden

(Tabelle 4 -21). Für die sekundären Endpunkte wurden 16 verschiedene Subgruppenanalysen erhoben, die sich in die Subgruppenkategorien krankheitsspezifisch, nach Krankheitstyp und allgemein einordnen lassen (Tabelle 4 -22, Tabelle 4 -23). Im Dossier werden alle a priori erhobenen Endpunkte der Subgruppen gezeigt. Da keine Erhebung der unerwünschten Ereignisse für die Subgruppen vorgesehen war, wurden diese Ergebnisse post hoc ermittelt und im Dossier dargestellt.

Ebenso wurden post hoc weiterführende statistische Analysen der Subgruppenergebnisse durchgeführt wie die Angabe der Konfidenzintervalle und p-Werte. Die Schätzungen der Behandlungseffekte wurden anhand der Odds Ratio (OR), der Risk Ratio (RR) und der Risk Difference (RD) dargestellt bzw. unter Verwendung von Hedges' g und den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen berechnet. (97, 98)

Tabelle 4 -21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen RCT – ADVOCATE: Primäre Endpunkte

Subgruppe	Therapieansprechen	Anhaltende Remission
Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline	•	•
Patienten ohne Nierenerkrankung zu Baseline	•	•
Patienten mit GPA	•	•
Patienten mit MPA	•	•
Männliche Patienten	•	•
Weibliche Patienten	•	•
Patienten aus Nordamerika	•	•
Patienten aus Europa und Rest der Welt außer Japan	•	•
Patienten aus Europa	•	•
Patienten aus Japan	•	•
Patienten mit einem BMI <30 kg/m ²	•	•
Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m ²	•	•
Patienten ≤50 Jahre zur Diagnose	•	•
Patienten >50 Jahre zur Diagnose	•	•
Patienten mit einer AAV-Dauer <1 Jahr	•	•
Patienten mit einer AAV-Dauer ≥1 Jahr	•	•
Patienten im Alter von 18-50 Jahren	•	•
Patienten im Alter von 51-64 Jahren	•	•
Patienten im Alter von 65-74 Jahren	•	•
Patienten im Alter von ≥75 Jahre	•	•

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Therapieansprechen	Anhaltende Remission
Asiatische Patienten	•	•
Weiß/kaukasische Patienten	•	•
Nicht-hispanische Patienten	•	•
Patienten mit einem BVAS-Wert <15 zur Baseline	•	•
Patienten mit einem BVAS-Wert ≥15 zur Baseline	•	•
Patienten mit einem VDI = 0 zur Baseline	•	•
Patienten mit einem VDI > 0 zur Baseline	•	•
Patienten mit einer eGFR <30 mL/min/1,73 m ²	•	•
Patienten mit einer eGFR 30-59 mL/min/1,73 m ²	•	•
Patienten mit einer eGFR >59 mL/min/1,73 m ²	•	•
Patienten mit einer Hämaturie < 10 RBC/hpf zur Baseline	•	•
Patienten mit einer Hämaturie ≥10 RBC/hpf zur Baseline	•	•
Patienten mit einer UACR <10 mg/g Kreatinin zur Baseline	•	•
Patienten mit einer UACR 10-300 mg/g Kreatinin zur Baseline	•	•
Patienten mit einer UACR >300 mg/g Kreatinin zur Baseline	•	•
Patienten mit einem urinären MCP-1:Kreatinin Verhältnis zur Baseline < als der Median aller Patienten der Studie	•	•
Patienten mit einem urinären MCP-1:Kreatinin Verhältnis zur Baseline ≥ als der Median aller Patienten der Studie	•	•
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; VDI: Vasculitis Damage Index; UACR: urinäres Albumin Kreatinin Verhältnis; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RBC/hpf: Red blood cells/high power field; BMI: Body-Mass-Index</p>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4 -22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen RCT – ADVOCATE: Sekundäre Endpunkte der krankheitsspezifischen Subgruppen und Subgruppen nach Krankheitsschwere

	Krankheitsspezifische Subgruppen								Subgruppen nach Krankheitsschwere	
	Subgruppe nach Begleitmedikation		Subgruppe nach AAV-Typ				Subgruppe nach AAV-Status		Subgruppe nach Nierenerkrankung	
	Rituximab	Cyclophosphamid	GPA	MPA	PR3	MPO	Neue AAV Diagnose	AAV Rezidiv	Nierenerkrankung zur Baseline	Keine Nierenerkrankung zur Baseline
Morbidität										
Frühe Remission										
Rezidive										
GTI	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden										
Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis										
Nierenfunktion	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Albuminurie	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Entzündungsakti-	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

vität der Niere										
Organ-schäden	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
ANCA-Status										
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Allgemeine Lebensqualität	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Allgemeine Sicherheit										
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. GTI: Glukokortikoid-Toxizitätsindex; ANCA: Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; PR3: Proteinase 3; MPO: Myeloperoxidase Die Kategorie Mortalität wurde nicht erhoben.</p>										

Tabelle 4 -23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen RCT – ADVOCATE: Sekundäre Endpunkte der allgemeinen Subgruppen

	Allgemeine Subgruppen					
	Subgruppen nach Geschlecht		Subgruppen nach Region			
	Männlich	Weiblich	Europa	Europa und der Rest der Welt außer Japan	Nordamerika	Japan
Morbidität						
Frühe Remission						
Rezidive						
GTI	•	•	•	•	•	•
Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden						
Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis						
Nierenfunktion	•	•	•	•	•	•
Albuminurie	•	•	•	•	•	•
Entzündungsaktivität der Niere	•	•	•	•	•	•
Organschäden	•	•	•	•	•	•
ANCA-Status						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Allgemeine Lebensqualität	•	•	•	•	•	•
Allgemeine Sicherheit						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. GTI: Glukokortikoid-Toxizitätsindex; ANCA: Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; PR3: Proteinase 3; MPO: Myeloperoxidase Die Kategorie Mortalität wurde nicht erhoben.</p>						

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CL010_168 (ADVOCATE)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Avacopan, Prednison
CL002_168 (CLEAR)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Avacopan, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-24 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-24 wurden letztmalig am 07. Dezember 2021 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine weiteren RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tavneos® initiiert oder durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-24 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CL003_168 (CLASSIC)	Patientenzahl zu gering

4.1.1.1.1 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

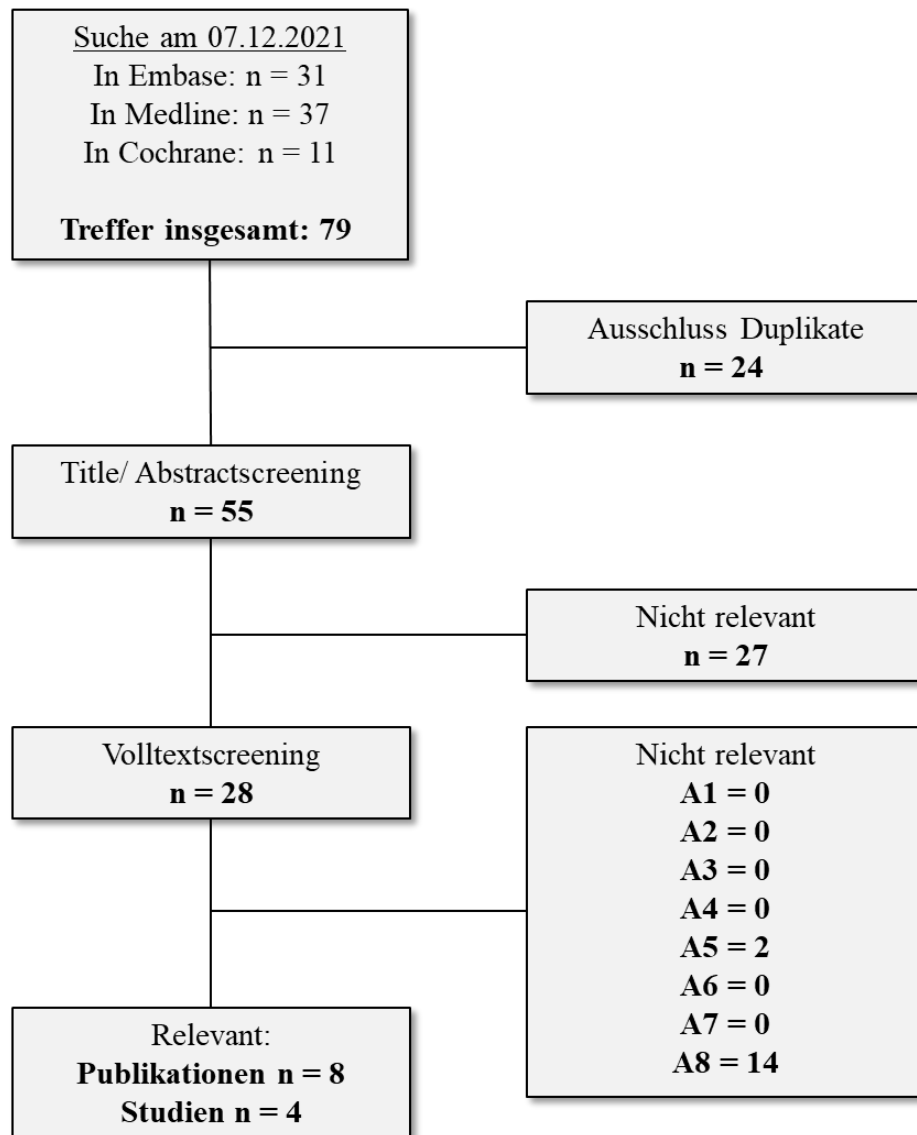


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-26: Eingeschlossene Studien der bibliographischen Literaturrecherche

Nr.	Referenz der eingeschlossenen Publikationen	Studientyp
EMBASE		
-	-	-
Medline		
1	Merkel PA, Jayne DR, Wang C, Hillson J, Bekker P (2020). Evaluation of the Safety and Efficacy of Avacopan, a C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Treated Concomitantly With Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial. JMIR research	Publikation

Nr.	Referenz der eingeschlossenen Publikationen	Studientyp
	protocols, 9(4), pp.e16664.(99)	
Cochrane		
2	Moosig F, Holle J (2021). Avacopan in ANCA-associated vasculitis: the ADVOCATE trial. Zeitschrift für Rheumatologie, 80(5), pp.489-490.(100)	Publikation
3	Bruchfeld A, Schaier M, Jadoul M, Selga D, Szombati I, Venning M, Hamilton P, Ciechanowski K, Hugo C; Segelmark M et al. (2013). C5aR inhibitor on leukocytes exploratory ANCA associated renal vasculitis (CLEAR) clinical trial with orally administered CCX168. Presse medicale, 42(4 PART 2), pp.768-769.(101)	Publikation
4	EUCTR2011-001222-15-GB. (2011). A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168, a new drug for the treatment of Vasculitis of a certain type, called ANCA-Associated Vasculitis (AAV).(102)	Klinische Studie
5	EUCTR2016-001121-14-AT. (2017). A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan), a new drug for the treatment of Vasculitis of a certain type, called ANCA-Associated Vasculitis (AAV). (103)	Klinische Studie
6	Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M; Szombati I et al. (2017). Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 28(9), pp.2756-2767. (104)	Publikation
7	Jayne DR, Merkel PA, Yue H, Kelleher CL, Schall TJ, Bekker P. (2020). Complement C5A receptor inhibitor avacopan improves renal function in anca vasculitis. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 31, pp.53. (105)	Publikation
8	Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. (2021). Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. New England journal of medicine, 384(7), pp.599-609. (106)	Publikation
9	Jayne D, Merkel P, Bekker P, McMahon J, Schall TJ. (2021). The effect of avacopan, a complement C5A receptor inhibitor, on kidney function in patients with ANCA-associated vasculitis with renal disease. Nephrology dialysis transplantation, 36(SUPPL 1), ppi23. (107)	Publikation
10	NCT01363388. (2011). A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects With ANCA-Associated Vasculitis. (108)	Klinische Studie
11	NCT02994927. (2016). A Phase 3 Clinical Trial of CCX168 (Avacopan) in Patients With ANCA-Associated Vasculitis. (109)	Klinische Studie
12	Tesar V, Jayne D, Bruchfeld A, Harper L, Schaier M, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M; Szombati I et al., (2016). Rapid onset of orally administered C5aR inhibitor CCX168 in randomized clinical trial in ANCA-associated vasculitis (CLEAR). Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 27(Abstracts), pp.9A (110)	Publikation

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 07. Dezember 2021 in Übereinstimmung mit den im Anhang 4-A dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken

Medline, Embase und CENTRAL ergab insgesamt 79 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten und nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract sowie Volltextsuche mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) wurden 12 relevante Publikationen und Studien zu Avacopan (Tavneos®) zur Behandlung von GPA und MPA in erwachsenen Patienten identifiziert (Tabelle 4-26). Diese Publikationen waren den Studien CL010_168 (ADVOCATE) und CL002_168 (CLEAR) zuzuordnen (108, 109).

4.1.1.1.2 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-24) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CL010_168 (ADVOCATE)	NCT02994927 (109) EUCTR2016-001121-14-AT (103)	ja	ja	abgeschlossen
CL002_168 (CLEAR)	NCT01363388 (108) EUCTR2011-001222-15-GB (102)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben zu randomisierten kontrollierten Studien aus der Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken wurden am 03. Januar 2022 letztmalig aktualisiert. Es wurde zu diesem Zeitpunkt für das zu bewertende Arzneimittel Avacopan (Tavneos®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA die beiden Studien CL010_168 (ADVOCATE) und CL002_168 (CLEAR) (108, 109) identifiziert.

4.1.1.1.3 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-24) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-28: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden am 03. Januar 2022 letztmalig aktualisiert. Es wurde zu diesem Zeitpunkt für das zu bewertende Arzneimittel Avacopan (Tavneos®) keine Studien identifiziert.

4.1.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 0, 4.1.1.1.2 und 4.1.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-29: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
ADVOCATE	ja	ja	nein	ja (111)	ja (109)	ja (99, 106)
CLEAR	ja	ja	nein	ja (112)	ja (108)	ja (101)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
<p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs mit Avacopan

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ADVOCATE	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel, double-dummy Design, Phase III	Erwachsene mit Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)	Gruppe A: An Avacopan-angepasstes Placebo plus Cyclophosphamid/ Azathioprin oder Rituximab plus eine volle Anfangsdosis Prednison (Prednison-Gruppe) Gruppe B: Avacopan plus Cyclophosphamid/ Azathioprin oder Rituximab plus an Prednison-angepasstes Placebo (Avacopan-Gruppe)	Screeningperiode: max. 2 Wochen Behandlung: 52 Wochen (364 Tage) Nachbeobachtungsphase: 8 Wochen (56 Tage)	Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland und Japan 03/2017-11/2019	Primäre Endpunkte zur Wirksamkeit: - Anteil an Patienten, die in Woche 26 eine Remission erreichen (basierend auf dem BVAS=0; innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26 durften keine Glukokortikoide verabreicht werden, um die ANCA-assoziierte Vaskulitis zu behandeln; keinen BVAS>0 innerhalb der 4 Wochen vor Woche 26) - Anteil an Patienten mit anhaltender Remission in Woche 52 (Remission wird zu Studienwoche 52 in gleicher Weise wie zu Studienwoche 26 definiert; Krankheitsremission in Woche 52, definiert als BVAS von 0 in Woche 52 und keine Verabreichung von Glukokortikoiden zur Behandlung von ANCA-assoziiierter Vaskulitis innerhalb von 4 Wochen vor

Woche 52; kein Rezidiv zwischen Woche 26 und 52)

Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit:

- Glukokortikoid-induzierte Toxizität, gemessen an der Veränderung vom Ausgangswert über die ersten 26 Wochen im GTI;
- BVAS von 0 in Woche 4, unabhängig davon, ob Patienten in diesem Zeitraum Glukokortikoide erhalten haben;
- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert über 52 Wochen, gemessen an den Domänen und Komponentenscores des SF-36 v2 und EQ-5D-5L (VAS und Index);
- Anteil der Patienten und Zeit bis zum Auftreten eines Rückfalls (definiert als Auftreten von mindestens einem Hauptitem oder drei oder mehr Nebenitems oder einem oder zwei Nebenitems bei zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen in der BVAS, nachdem in Woche 26

eine Remission erreicht wurde (BVAS=0 und keine Glukokortikoide für ANCA-assoziierte Vaskulitis innerhalb von 4 Wochen);

- Bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (basierend auf der BVAS-Nierenkomponente), die Veränderung der eGFR vom Ausgangswert über 52 Wochen;
- Bei Patienten mit Nierenerkrankung und Albuminurie zur Baseline (basierend auf der BVAS-Nierenkomponente), die prozentuale Veränderung der UACR vom Ausgangswert über 52 Wochen;
- Bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (basierend auf der BVAS-Nierenkomponente): die prozentuale Veränderung des MCP-1:Kreatinin-Verhältnisses im Urin nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert;
- Veränderung des VDI nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert,

						einschließlich Darstellung der Zeitpunkte zu Woche 26 und Woche 52.
CLEAR	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel, double-dummy Design	Erwachsene mit neu diagnostizierter oder rezidivierender Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)	<p>Phase 1: Gruppe B: Placebo + Cyclophosphamid + Prednison 60 mg täglich (n = 4) Gruppe C: Avacopan 30 mg 2x täglich + Cyclophosphamid + Prednison 20 mg täglich (n = 8)</p> <p>Phase 2: Gruppe B: Placebo + Cyclophosphamid + Prednison 60 mg täglich (n = 5) Gruppe A: Avacopan 30 mg 2x täglich + Cyclophosphamid + Placebo Prednison (n = 8)</p> <p>Phase 3: Gruppe A: Avacopan 30 mg 2x täglich + Cyclophosphamid + Placebo Prednison (n = 13) Gruppe B: Placebo + Cyclophosphamid + Prednison 60 mg täglich (n = 11) Gruppe C: Avacopan 30 mg 2x täglich + Cyclophosphamid +</p>	<p>Screeningperiode: max. 14 Tage</p> <p>Behandlung: 12 Wochen (bis Tag 84)</p> <p>Nachbeobachtungsphase: 12 Wochen ohne Avacopan, stattdessen Behandlung mit Azathioprin und ausschleichenden oralen Glukokortikoiden</p>	Europa (Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Ungarn, Frankreich, Deutschland, Irland, Niederlande, Polen, Schweden, Vereinigtes Königreich) 09/2011 – 01/2016	<p>Primärer Endpunkt: Wirksamkeit basierend auf dem BVAS (Version 3);</p> <p>Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Veränderung der Nierenparameter zur Bestimmung der Krankheitsaktivität (eGFR, Hämaturie, Albuminurie), Veränderungen der Entzündungsaktivität der Nieren (MCP-1:Kreatinin Verhältnis, CRP Konzentration), Reduktion von Glukokortikoiden, Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 und EQ-5D-5L, Änderung im VDI, Änderung des ANCA-Status, Änderung von pharmakodynamischen Parametern, Evaluation des pharmakokinetischen Profils</p>

Prednison 20 mg täglich (n = 14)

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – RCTs mit Avacopan

Studie	Gruppen bzw. Phasen	Gruppen bzw. Phasen	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristik a z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
ADVOCATE	Gruppe A (Prednison-Gruppe) Placebo Avacopan 2x täglich + Prednison 60 mg täglich (Startdosis), Reduktion der Dosis über 20 Wochen	Gruppe B (Avacopan-Gruppe) Placebo Prednison, Reduktion der Dosis über 20 Wochen + 2x täglich 30 mg Avacopan	Begleitmedikation von Gruppe A und B Cyclophosphamid i.v. 15 mg/kg bis Studienwoche 13, ab Studienwoche 15 Azathioprin 1 mg/kg/Tag <i>oder</i> Cyclophosphamid oral 2 mg/kg bis Studienwoche 13, ab Studienwoche 15 Azathioprin 1 mg/kg/Tag <i>oder</i> Rituximab i.v. 375 mg/m ² , vier wöchentliche Infusionen bis Studienwoche 3
CLEAR	Phase 2: Avacopan 30 mg 2x täglich + Cyclophosphamid + Placebo Prednison	Phase 1 und 2: Placebo Avacopan 2x täglich + Cyclophosphamid + Prednison 60 mg täglich (Startdosis)	Phase 1: Avacopan 30 mg 2x täglich + Cyclophosphamid + Prednison 20 mg täglich (Startdosis)
	Phase 3: Avacopan 30 mg 2x täglich + Cyclophosphamid oder Rituximab + Placebo Prednison	Phase 3: Placebo Avacopan 2x täglich + Cyclophosphamid oder Rituximab + Prednison 60 mg täglich (Startdosis)	Phase 3: Avacopan 30 mg 2x täglich + Cyclophosphamid oder Rituximab + Prednison 20 mg täglich (Startdosis)

Tabelle 4-32: Charakterisierung der ADVOCATE-Studienpopulationen – RCT mit Avacopan

	Prednison^a (N = 164)	Avacopan^a (N = 166)	Insgesamt^a (N = 330)
Alter zum Screening			
n	164	166	330
MW (SD)	60,5 (14,50)	61,2 (14,56)	60,9 (14,51)
Median (Min; Max)	62,0 (15; 88)	65,0 (13; 83)	63,5 (13; 88)
Alter nach Kategorie, n (%)			
12-17 Jahre	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)
18-50 Jahre	28 (17,1)	30 (18,1)	58 (17,6)
51-64 Jahre	61 (37,2)	48 (28,9)	109 (33,0)
65-75 Jahre	52 (31,7)	62 (37,3)	114 (34,5)
>75 Jahre	22 (13,4)	24 (14,5)	46 (13,9)
Alter bei AAV-Diagnose			
n	164	166	330
MW (SD)	59,4 (15,19)	59,8 (15,60)	59,6 (15,37)
Median (Min; Max)	61,0 (13; 88)	63,2 (8; 84)	62,3 (8; 88)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	88 (53,7)	98 (59,0)	186 (56,4)
Weiblich	76 (46,3)	68 (41,0)	144 (43,6)
Größe (cm)			
n	163	165	328
MW (SD)	169,96 (11,176)	168,45 (10,654)	169,20 (10,926)
Median (Min; Max)	170,00 (141,0; 197,0)	170,00 (139,0; 188,0)	170,00 (139,0; 197,0)
Gewicht (kg)			
n	164	166	330
MW (SD)	77,71 (19,335)	76,43 (20,254)	77,07 (19,783)
Median (Min; Max)	76,10 (41,9; 133,6)	74,10 (40,3; 138,0)	75,10 (40,3; 138,0)
BMI (kg/m²)			
n	163	165	328
MW (SD)	26,78 (5,212)	26,72 (5,997)	26,75 (5,612)
Median (Min; Max)	25,93 (17,0; 41,7)	25,56 (16,5; 46,6)	25,86 (16,5; 46,6)
Raucherstatus, n (%)			
Aktuell	18 (11,0)	18 (10,8)	36 (10,9)
Ehemals	61 (37,2)	58 (34,9)	119 (36,1)
Nie	85 (51,8)	90 (54,2)	175 (53,0)
Herkunft, n (%)			
Asiatisch	15 (9,1)	17 (10,2)	32 (9,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 164)	Avacopan^a (N = 166)	Insgesamt^a (N = 330)
American Indian or Alaska Native	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Afroamerikanisch	2 (1,2)	3 (1,8)	5 (1,5)
Hawaiianisch oder von anderer Pazifikinsel kommend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kaukasisch	140 (85,4)	138 (83,1)	278 (84,2)
Andere	6 (3,7)	8 (4,8)	14 (4,2)
Mehrere	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)
Ethnizität, n (%)			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	5 (3,0)	7 (4,2)	12 (3,6)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	157 (95,7)	151 (91,0)	308 (93,3)
Unbekannt	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Nicht berichtet	1 (0,6)	7 (4,2)	8 (2,4)
Land, n (%)			
Australien	4 (2,4)	10 (6,0)	14 (4,2)
Österreich	3 (1,8)	3 (1,8)	6 (1,8)
Belgien	4 (2,4)	6 (3,6)	10 (3,0)
Kanada	5 (3,0)	8 (4,8)	13 (3,9)
Tschechische Republik	7 (4,3)	2 (1,2)	9 (2,7)
Dänemark	10 (6,1)	6 (3,6)	16 (4,8)
Frankreich	18 (11,0)	22 (13,3)	40 (12,1)
Deutschland	32 (19,5)	22 (13,3)	54 (16,4)
Italien	2 (1,2)	9 (5,4)	11 (3,3)
Japan	10 (6,1)	11 (6,6)	21 (6,4)
Niederlande	5 (3,0)	1 (0,6)	6 (1,8)
Neuseeland	2 (1,2)	2 (1,2)	4 (1,2)
Irland	4 (2,4)	4 (2,4)	8 (2,4)
Spanien	7 (4,3)	8 (4,8)	15 (4,5)
Schweden	2 (1,2)	5 (3,0)	7 (2,1)
Schweiz	6 (3,7)	4 (2,4)	10 (3,0)
Großbritannien	23 (14,0)	17 (10,2)	40 (12,1)
USA	20 (12,2)	26 (15,7)	46 (13,9)
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	25 (15,2)	34 (20,5)	59 (17,9)
Europa und der Rest der	129 (78,7)	121 (72,9)	250 (75,8)

	Prednison^a (N = 164)	Avacopan^a (N = 166)	Insgesamt^a (N = 330)
Welt außer Japan			
Europa	123 (75,0)	109 (65,7)	232 (70,3)
Japan	10 (6,1)	11 (6,6)	21 (6,4)
AAV Status, n (%)			
Erstdiagnose	114 (69,5)	115 (69,3)	229 (69,4)
Rezidiv	50 (30,5)	51 (30,7)	101 (30,6)
ANCA Positiv, n (%)			
PR3	70 (42,7)	72 (43,4)	142 (43,0)
MPO	94 (57,3)	94 (56,6)	188 (57,0)
AAV-Typ, n (%)			
GPA	90 (54,9)	91 (54,8)	181 (54,8)
MPA	74 (45,1)	75 (45,2)	149 (45,2)
Dauer der ANCA-assoziierten Vasculitis (in Monaten)			
n	164	166	330
MW (SD)	20,13 (40,473)	22,93 (52,464)	21,54 (46,840)
Median (Min; Max)	0,25 (0,0; 212,5)	0,23 (0,0; 362,3)	0,23 (0,0; 362,3)
Standardtherapie, n (%)			
i.v. Rituximab	107 (65,2)	107 (64,5)	214 (64,8)
i.v. Cyclophosphamid	51 (31,1)	51 (30,7)	102 (30,9)
Cyclophosphamid oral	6 (3,7)	8 (4,8)	14 (4,2)
i.v. oder oral Cyclophosphamid	57 (34,8)	59 (35,5)	116 (35,2)
Kategorie der Stratifikation, n (%)			
Rituximab, PR3+, Erstdiagnose	25 (15,2)	24 (14,5)	49 (14,8)
Rituximab, PR3+, Rezidiv	24 (14,6)	26 (15,7)	50 (15,2)
Rituximab, MPO+, Erstdiagnose	37 (22,6)	39 (23,5)	76 (23,0)
Rituximab, MPO+, Rezidiv	21 (12,8)	18 (10,8)	39 (11,8)
i.v. Cyclophosphamid, PR3+, Erstdiagnose	14 (8,5)	11 (6,6)	25 (7,6)
i.v. Cyclophosphamid, PR3+, Rezidiv	4 (2,4)	4 (2,4)	8 (2,4)
i.v. Cyclophosphamid, MPO+, Erstdiagnose	33 (20,1)	35 (21,1)	68 (20,6)
i.v. Cyclophosphamid, MPO+, Rezidiv	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 164)	Avacopan^a (N = 166)	Insgesamt^a (N = 330)
Orales Cyclophosphamid, PR3+, Erstdiagnose	2 (1,2)	5 (3,0)	7 (2,1)
Orales Cyclophosphamid, PR3+, Rezidiv	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)
Orales Cyclophosphamid, MPO+, Erstdiagnose	3 (1,8)	1 (0,6)	4 (1,2)
Orales Cyclophosphamid, MPO+, Rezidiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BVAS Einschlusskriterien^b, n (%)			
Ein oder mehrere Hauptitems	102 (62,2)	104 (62,7)	206 (62,4)
Drei oder mehrere Nebenitems	142 (86,6)	146 (88,0)	288 (87,3)
Zwei renale Items zu Proteinurie und Hämaturie	57 (34,8)	60 (36,1)	117 (35,5)
BVAS Score			
n	164	166	330
MW (SD)	16,2 (5,69)	16,3 (5,87)	16,2 (5,77)
Median (Min; Max)	15,5 (5; 33)	15,0 (5; 37)	15,0 (5; 37)
VDI Score			
n	163	165	328
MW (SD)	0,7 (1,39)	0,7 (1,54)	0,7 (1,47)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 8)	0,0 (0; 9)	0,0 (0; 9)
Nierenerkrankung bei Baseline, n (%)			
Ja	134 (81,7)	134 (80,7)	268 (81,2)
Nein	30 (18,3)	32 (19,3)	62 (18,8)
eGFR (mL/min/1,73 m²)			
n	163	163	326
MW (SD)	52,9 (32,67)	50,7 (30,96)	51,8 (31,80)
Median (Min; Max)	46,0 (12; 186)	42,0 (14; 170)	43,0 (12; 186)
eGFR (mL/min/1,73 m²), n (%)			
<30	48 (29,3)	52 (31,3)	100 (30,3)
30-59	57 (34,8)	56 (33,7)	113 (34,2)
>59	58 (35,4)	55 (33,1)	113 (34,2)
Nicht erhoben	1 (0,6)	3 (1,8)	4 (1,2)

	Prednison^a (N = 164)	Avacopan^a (N = 166)	Insgesamt^a (N = 330)
Hämaturie, n (%)			
<10 RBC/hpf	58 (35,4)	50 (30,1)	108 (32,7)
≥10 RBC/hpf	96 (58,5)	100 (60,2)	196 (59,4)
Nicht erhoben	10 (6,1)	16 (9,6)	26 (7,9)
UACR (mg/g)			
n	155	150	305
MW (SD)	542,884 (794,9885)	710,207 (992,6731)	625,174 (900,0873)
Median (Min; Max)	254,000 (2,00; 5367,00)	353,500 (2,00; 6461,00)	324,000 (2,00; 6461,00)
UACR (mg/g), n (%)			
<10	15 (9,1)	11 (6,6)	26 (7,9)
10-300	66 (40,2)	57 (34,3)	123 (37,3)
>300	74 (45,1)	82 (49,4)	156 (47,3)
Nicht erhoben	9 (5,5)	16 (9,6)	25 (7,6)
Urin MCP-1:Kreatinin ratio (pg/mg Kreatinin)			
n	156	157	313
MW (SD)	1165,30 (1159,882)	1214,97 (1139,927)	1190,22 (1148,341)
Median (Min; Max)	874,45 (114,0; 6525,2)	891,40 (104,0; 6156,2)	889,60 (104,0; 6525,2)
SF-36 Mentaler Gesamtscore			
n	160	166	326
MW (SD)	42,14 (13,303)	44,18 (12,654)	43,18 (12,997)
Median (Min; Max)	42,28 (10,3; 71,3)	44,64 (9,9; 69,3)	43,33 (9,9; 71,3)
SF-36 Körperlicher Gesamtscore			
n	160	165	325
MW (SD)	40,13 (10,485)	39,24 (10,282)	39,68 (10,376)
Median (Min; Max)	41,13 (12,2; 60,4)	39,97 (14,4; 62,7)	40,36 (12,2; 62,7)
EQ-5D-5L (VAS Score)			
n	162	166	328
MW (SD)	63,4 (22,65)	65,8 (19,49)	64,6 (21,11)
Median (Min; Max)	70,0 (0; 100)	70,0 (12; 100)	70,0 (0;100)
EQ-5D-5L (Index-Wert)			
n	160	166	326
MW (SD)	0,774 (0,2236)	0,752 (0,2361)	0,763 (0,2300)
Median (Min; Max)	0,835 (-0,02; 1,00)	0,828 (-0,02; 1,00)	0,830 (-0,02; 1,00)
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Proteinase 3; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score;			

	Prednison^a (N = 164)	Avacopan^a (N = 166)	Insgesamt^a (N = 330)
VDI: Vasculitis Damage Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1; RBC: Red blood cell; i.v.: intravenös; SF-36: Short Form 36; UACR: urinäres Albumin:Kreatinin Verhältnis; mg: Milligramm; g: Gramm; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; BMI: Body Mass Index; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; VAS: Visual Analog Scale; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version ^a mit Begleitmedikation (i.v. Cyclophosphamid, orales Cyclophosphamid, Rituximab, Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil (bei Unverträglichkeit von Azathioprin)). ^b Mehrfachnennungen waren möglich.			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

ADVOCATE-Studie

Studiendesign der ADVOCATE-Studie

Bei ADVOCATE handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, klinische Phase-3-Studie im double dummy-Design zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Avacopan (Tavneos®) bei erwachsenen Patienten mit GPA oder MPA. Die Studie wurde in insgesamt 143 Studienzentren durchgeführt und schloss insgesamt 330 Patienten ein, darunter drei Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren, die in zwei Behandlungsarme aufgeteilt wurden.

Bei den beiden Behandlungsgruppen handelte es sich um:

Gruppe A: Avacopan-Placebo plus Cyclophosphamid/Azathioprin oder Rituximab plus eine volle Anfangsdosis Prednison (Prednison-Gruppe)

Gruppe B: Avacopan plus Cyclophosphamid/Azathioprin oder Rituximab plus Prednison-Placebo (Avacopan-Gruppe)

Die Studie wurde im Kontext des Konsensus des Behandlungsstandards und unter Berücksichtigung der Sicherheit der Patienten durchgeführt. Die notwendige Behandlung mit Prednison in der Kontrollgruppe zum Vergleich mit Avacopan wurde auf strenge Weise überwacht, um den Patienten mit schwerer ANCA-assoziiierter Vaskulitis die aktuell beste medizinische Behandlung zu ermöglichen. Die Prüfung des formalen Vorschlags, Patienten mit einer oft lebensbedrohlichen oder organbedrohenden Erkrankung keine Glukokortikoide zu verabreichen, stattdessen nur die Immunsuppressiva Cyclophosphamid/Azathioprin oder Rituximab, war aus klinischer Sicht nicht möglich. Die Konsensmeinung unter Klinikern war, dass ein solcher Ansatz, selbst bei engster klinischer Überwachung, für diese Patienten lebensbedrohlich sein könnte.

Beide Behandlungsgruppen erhielten konsensbasierte Standard-Immunsuppressionsschemata, d. h. i.v. Cyclophosphamid (13 Wochen) oder orales Cyclophosphamid (14 Wochen), gefolgt von Azathioprin ab Woche 15, oder Rituximab (wöchentliche i.v. Infusionen über 4 Wochen), das Teil der aktuellen Standardbehandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis ist. Bei Unverträglichkeit konnte Azathioprin durch Mycophenolat Mofetil ersetzt werden. Die Auswahl der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

Randomisierung und Verblindung

Vor der Randomisierung wurden die Patienten nach folgenden Kriterien stratifiziert:

- Eine der folgenden 3 Standardbehandlungen mit Immunsuppressiva, wobei die Auswahl im Ermessen des behandelnden Arztes stand:
 - Rituximab i.v. (einmal wöchentlich für 4 Wochen)
 - Cyclophosphamid i.v. für 13 Wochen, gefolgt von oralem Azathioprin ab Woche 15 (oder Mycophenolat, wenn Azathioprin kontraindiziert war)
 - Orales Cyclophosphamid für 14 Wochen, gefolgt von oralem Azathioprin ab Woche 15 (oder Mycophenolat, wenn Azathioprin kontraindiziert war)
- Positiver Test auf PR3- versus MPO-ANCA bei Diagnose
- Neu-diagnostizierte versus rezidierte ANCA-assoziierte Vaskulitis

Diese Maßnahmen sollten die Ausgewogenheit zwischen den Behandlungsgruppen für Schlüsselfaktoren, die die Behandlungsergebnisse beeinflussen, sicherstellen.

Nach der Stratifizierung wurden die Patienten in eine von den beiden Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 in die Gruppen A und B randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives IRT-System und Minimierungsalgorithmus, wobei hierfür die genannten Stratifikationsfaktoren verwendet wurden.

Die Studie war doppelblind, d.h. die jeweiligen Placebo-Kapseln waren optisch identisch wie die Avacopan-bzw. Prednison-Kapseln. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden mehrere Maßnahmen ergriffen, darunter:

- Der Randomisierungscode war nicht für das Studienpersonal zugänglich, das Kontakt mit den Studienzentren hatte oder an der Datenverwaltung und -analyse beteiligt war.
- Das Personal des Sponsors, die Studienteilnehmer, das für die Studienüberwachung zuständige Personal sowie die Biostatistiker und Datenmanager, die an der Datenanalyse der Studie beteiligt waren, blieben für die Dauer der Studie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.
- Die Ergebnisse der Avacopan-Plasmakonzentration, die dem Laborpersonal, das die Tests durchführte, bekannt waren, wurden nicht dem Personal des Studienzentrums oder dem Studienpersonal, das während der Studie direkten Kontakt mit den Studienzentren hatte, mitgeteilt;
- Wirksamkeitsdaten, die potenziell entblindet werden könnten, d. h. Urin-MCP-1:Kreatinin Verhältnis, UACR, HbA1c, LDL-Cholesterin und WBC- und Neutrophilenzahlen innerhalb des Normalbereichs wurde dem Personal im Studienzentrum, den Studienteilnehmern, dem Personal, das für die Studienüberwachung zuständig war, sowie Biostatistiker und Datenmanager während der Studie zur Verfügung gestellt. Den Prüfern wurden die Sicherheitslabordatenberichte zur Verfügung gestellt, in denen abnorm hohe und niedrige Werte markiert wurden, um fundierte Entscheidungen bezüglich der Patientenversorgung zu treffen.
- Die Behandlungszuweisungen für die einzelnen Patienten blieben für das Studienteam, die Prüfer und die Patienten blind, bis die Studiendatenbank gesäubert und gesperrt worden war.

Das Studienpersonal erhielt Anweisungen, wie die Verblindung bzw. die Behandlungszuweisung eines einzelnen Patienten im Falle eines unerwünschten Ereignisses aufgehoben werden kann, sofern die Kenntnis der vom Prüfungsteilnehmer eingenommenen Studienmedikation erforderlich war, um eine angemessene Behandlung des unerwünschten Ereignisses zu gewährleisten. Der Studienmonitor und der Sponsor sollten so früh wie möglich im Fall einer Entblindung der Behandlungszuweisung eines einzelnen Patienten vor Abschluss der Studie informiert werden.

Ablaufschema der Studie

Die Studie bestand aus drei Perioden: Screening, Behandlung und Nachbeobachtung. Die Screeningphase dauerte bis zu 2 Wochen, der Behandlungszeitraum betrug 52 Wochen (364 Tage) und die Nachbeobachtungsphase war 8 Wochen (56 Tage) lang. Alle Patienten hatten geplante Besuche während des Screening-Zeitraums, in der Behandlungsphase an Tag 1 und in

den Wochen 1, 2, 3, 4, 7, 10, 13, 16, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 39, 42, 45, 48, 52 (letzter Besuch der Behandlungsperiode) und Woche 60 (letzter Besuch der Nachbeobachtungsphase).

Der Screening-Zeitraum wurde so kurz wie möglich gehalten, um den Beginn der Behandlung nicht zu verzögern und sollte 14 Tage nicht überschreiten. Screening-Untersuchungen wurden durchgeführt, um die Eignung für die Studie zu bestimmen. Geeignete Patienten mussten ANCA-positiv sein (positiv getestet auf Antikörper gegen PR3 oder MPO mittels Enzymimmunoassay (ELISA) oder adressierbarem Laser-Bead-Immunoassay (ALBIA), entweder zum Zeitpunkt der Rekrutierung oder in der Vergangenheit), und sie mussten mindestens einen Major-Item oder mindestens drei Minor-Items oder mindestens die beiden Nieren-Items von Proteinurie und Hämaturie im BVAS vorweisen. Es musste sichergestellt worden sein, dass die Nieren-Items auf die Vaskulitis-Aktivität zurückzuführen sind und nicht auf andere Faktoren wie zum Beispiel Menstruation oder Cyclophosphamid-bedingte Blasenentzündung. Wenn ein Patient andere Symptome hatte, die nicht in der BVAS aufgeführt waren, mussten diese mit dem Medical Monitor vor der Rekrutierung besprochen werden.

Nachdem alle Screening-Verfahren abgeschlossen waren und der Patient alle Zulassungskriterien erfüllte, wurde der Studienplan mit dem Patienten besprochen und der Zeitplan wurde dem Patienten zur Verfügung gestellt, um die Einhaltung der Studienbesuche zu gewährleisten.

Die teilnahmeberechtigten Patienten besuchten das Studienzentrum an Tag 1, nach einer mindestens 9-stündigen Nüchternheit über Nacht, für die körperliche Untersuchung und die Messung der Vitalparameter, für serumchemische Tests (einschließlich Hämoglobin A1c (HbA1c) und Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin), hämatologische Tests, Serum-Schwangerschaftstest (bei Frauen im gebärfähigen Alter), Urinuntersuchung (einschließlich Hämaturie, Urin-Albumin:Kreatinin-Verhältnis (UACR), und MCP-1:Kreatinin-Verhältnis), eGFR, zur ANCA-Messung (Anti-PR3- und Anti-MPO-ELISA), SF-36v2 und EQ-5D-5L-Bewertung, GTI Baseline-Bewertung, Baseline-PK- und PD-Blutprobenentnahme, Speichelprobenentnahme, Stratifizierung und Randomisierung. Medikamente wurden verabreicht (i.v.) und ausgegeben (orale Medikamente).

Die Patienten sollten die erste Dosis von Avacopan bzw. Placebo und Prednison bzw. Placebo einnehmen, während sie sich im Studienzentrum aufhielten. In Studienzentren, in denen die Rekrutierung von Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) genehmigt wurde, wurde die Dosierung von Avacopan oder Placebo zunächst auf der Basis des Körpergewichts zum Screening vergeben und schließlich anhand der Avacopan-Plasmaspiegel an Tag 1 angepasst.

Die zweimal tägliche Verabreichung von Avacopan oder Placebo sollte für 364 Tage fortgesetzt werden. Nach dem Studienbesuch an Tag 1 wurde die Studienmedikation gemäß dem Protokollplan verabreicht und Blut- und Urinproben wurden für Sicherheits-, Wirksamkeits- und PK/PD-Messungen entnommen. Die BVAS-Bewertungen wurden beim Screening und in den Wochen 4, 10, 16, 26, 39, 52 und 60 durchgeführt. Die VDI-Bewertungen wurden im Screening und in den Wochen 26, 52 und 60 durchgeführt. SF-36v2 und EQ-5D-5L wurden an Tag 1 und in den Wochen 4, 10, 16, 26, 39, 52 und 60. Die GTI-Bewertungen erfolgten an Tag

1 und in Wochen 13 und 26 (d. h. während des Zeitraums der Prednison-Dosierung). Die Messungen des GTI erfolgten nur in den ersten 26 Wochen, in denen die Patienten der Kontrollgruppe Prednison einnahmen. Dies wurde getan, um die Bewertung der Glukokortikoid-Toxizität auf den relevanten Studienzeitraum zu konzentrieren. Wenn ein Patient zustimmte, wurde in Woche 52 eine Nierenbiopsie zur Histologie durchgeführt.

Während der gesamten Studie wurden körperliche Untersuchungen, Vitalzeichenmessungen und EKG-Messungen durchgeführt. Die Begleitmedikation und Bewertungen unerwünschter Ereignisse wurden bei jedem Studienbesuch dokumentiert.

Auf den 52-wöchigen doppelblinden Teil der Studie folgte eine 8-wöchige (56 Tage) Nachbeobachtungsphase. Die Studie blieb für die Dauer der Nachbeobachtungsphase verblindet. Die Patienten wurden aus der Studie entlassen, wenn alle Untersuchungen in Woche 60 abgeschlossen waren. Der Zustand jedes Patienten wurde vom Prüfarzt am Ende der klinischen Studie (Woche 60) bewertet und allen Patienten wurde bei Bedarf eine angemessene medizinische Standardbehandlung zuteil.

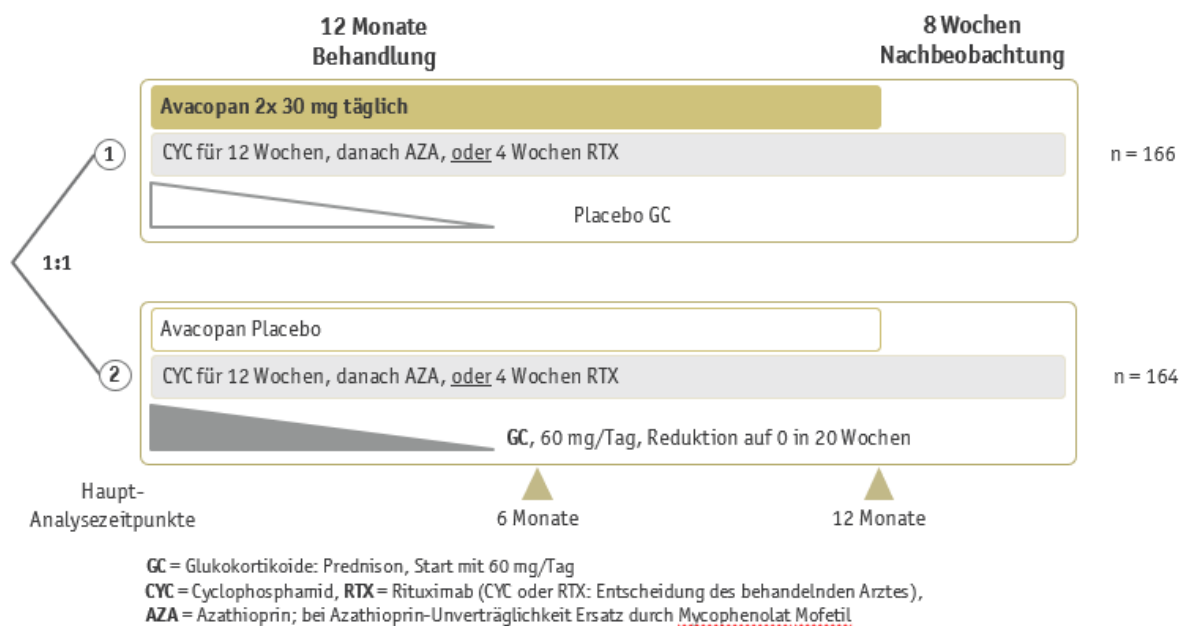


Abbildung 4-4: Ablaufschema der Studie ADVOCATE

Das Ablaufschema der ADVOCATE-Studie ist Abbildung 4-1 dargestellt. Nach der Screeningphase nahmen die Patienten der Gruppe A (Avacopan-Gruppe) über 12 Monate zweimal täglich 30 mg Avacopan und Prednison-Placebo ein, dessen Startdosis kontinuierlich reduziert wurde. In der Gruppe B (Prednison-Gruppe) erhielten die Patienten Avacopan-

Placebo und eine Startdosis von 60 mg/Tag Prednison, welche über einen Zeitraum von 20 Wochen auf null reduziert wurde (Tapering).

Außerdem erhielten die Patienten beider Patientengruppen eine Begleitmedikation. Hierbei handelte es sich um Cyclophosphamid (i.v. oder oral) gefolgt von Azathioprin. Als Alternative zu Cyclophosphamid konnte Rituximab verabreicht werden. Bei Unverträglichkeit von Azathioprin konnte Mycophenolat Mofetil verabreicht werden.

An diese 52-wöchige Behandlungsphase schloss sich eine Nachbeobachtungsphase über 8 Wochen an, in der die Patienten weder Avacopan oder Prednison noch entsprechende Placebos erhielten. Die Patienten wurde stattdessen nur mit der genannten Begleitmedikation behandelt.

Ein- und Ausschlusskriterien der ADVOCATE-Studie

Ein Patient war für die Teilnahme an der Studie geeignet, wenn folgende Bedingungen erfüllt wurden:

- Hatte eine klinische Diagnose von GPA (Wegener) oder MPA, in Übereinstimmung mit den Chapel-Hill Konsensus-Konferenz-Definitionen (1);
- Im Alter von mindestens 18 Jahren, mit neu diagnostizierter oder rezidivierter ANCA-assoziiertes Vaskulitis, bei denen eine Behandlung mit Cyclophosphamid oder Rituximab erforderlich war; sofern zugelassen, Jugendliche (12 bis 17 Jahre alt) aufgenommen werden;
- Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter können teilgenommen haben, wenn während der Studie eine adäquate Empfängnisverhütung durchgeführt wurde, diese für mindestens 6 Monate nach der letzten Cyclophosphamid-Dosis (falls mit Cyclophosphamid behandelt werden) und mindestens 12 Monate nach der letzten Rituximab-Dosis (wenn sie Rituximab erhalten);
- Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter können an der Studie teilnehmen, wenn sie sich mindestens 6 Monate vor der Randomisierung einer Vasektomie unterzogen haben oder während der Studie und für mindestens 6 Monate nach der letzten Cyclophosphamid-Dosis (falls sie Cyclophosphamid erhalten) und mindestens 12 Monate nach der letzten Rituximab-Dosis (wenn Sie Rituximab erhalten) adäquat verhüteten;
- Angemessene Verhütung wurde definiert als mit einer Versagensrate von weniger als 1 % pro Jahr (kombinierte Östrogen- und Gestagen (orale, intravaginale oder transdermale) oder rein gestagenhaltige hormonelle Kontrazeption (oral, injizierbar oder implantierbar), Intrauterinpressar, intrauterines Hormonfreisetzungssystem, bilateraler Eileiterverschluss, vasktomierter Partner oder echte (absolute) sexuelle Abstinenz, d.h. im Einklang mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten;

- Bei Patienten, die Mycophenolat anstelle von Azathioprin erhalten haben, muss eine zweite Form der Geburtenkontrolle verwendet worden sein wenn die erste Form der Geburtenkontrolle eine hormonelle Empfängnisverhütung war, wie z. B. ein Gestagen, nur hormonelle Empfängnisverhütung, da Mycophenolat die Blutspiegel der Hormone in der Antibabypille und somit theoretisch deren Wirksamkeit verringern könnte; eine Samenspende für mindestens 6 Monate nach der letzten Cyclophosphamid-Dosis (wenn sie Cyclophosphamid erhalten) und mindestens 12 Monate nach der letzten Rituximab-Dosis (wenn sie Rituximab erhalten) darf nicht durchgeführt worden sein.
- Positiv getestet auf Anti-PR3- oder Anti-MPO-Antikörper (aktuell oder in der Vergangenheit);
- Hatte mindestens ein Major-Item oder mindestens drei Minor-Items oder mindestens die beiden Nieren-Items von Proteinurie und Hämaturie in der BVAS; es muss sichergestellt worden sein, dass die renalen Items auf die Vaskulitis-Aktivität zurückzuführen sind und nicht auf andere Faktoren wie zum Beispiel Menstruation oder Cyclophosphamid-bedingte Zystitis; wenn ein Patient andere Symptome hatte, die nicht im BVAS angegeben waren, mussten diese mit dem medizinischen Monitor vor der Rekrutierung besprochen werden.
- Hatte eine $eGFR \geq 15 \text{ mL/Minute/1,73 m}^2$ (unter Verwendung der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Methode für Erwachsene und der modifizierten Schwartz-Gleichung für Jugendliche beim Screening;
- Bereit und in der Lage, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben und die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen, die schriftliche Einwilligung des gesetzlichen Vertreters gemäß den regionalen Erziehungsberechtigten in Übereinstimmung mit den regionalen Gesetzen oder Vorschriften für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren, UND
- Vom Prüfarzt aufgrund der Anamnese, der körperlichen Untersuchung (einschließlich EKG) und der klinischen Laboruntersuchungen als für die Studie geeignet beurteilt werden. Patienten mit klinischen Laborwerten, die außerhalb der normalen Grenzwerte lagen (außer denen, die in den Ausschlusskriterien) und/oder mit anderen abnormen klinischen Befunden, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme der Patienten an der Studie nicht gefährdet, können in die Studie aufgenommen werden.

Ein Patient sollte von der Studie ausgeschlossen werden, wenn der Patient folgende Bedingungen erfüllte:

- War schwanger war oder hat gestillt;
- Litt unter einer alveolären Blutung, die eine invasive pulmonale Beatmungsunterstützung erforderte und voraussichtlich über den Screening-Zeitraum der Studie hinaus andauerte;

- Hatte eine andere bekannte Multisystem-Autoimmunerkrankung, einschließlich eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss), systemischer Lupus erythematosus, Immunglobulin (Ig)A-Vaskulitis (Henoch-Schönlein), rheumatoide Vaskulitis, Sjögren-Syndrom, anti-glomeruläre Basalmembran-Krankheit (GBM) oder kryoglobulinämische Vaskulitis;
- Erhielt eine Dialyse oder einen Plasmaaustausch innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening;
- Hatte eine Nierentransplantation;
- Erhielt Cyclophosphamid innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening; falls Azathioprin, Mycophenolat oder Methotrexat zum Zeitpunkt des Screenings verabreicht wurden, mussten diese Medikamente vor der Verabreichung der Cyclophosphamid- oder Rituximab-Dosis an Tag 1 abgesetzt worden sein;
- Erhielt i.v. Glukokortikoide (>3.000 mg Methylprednisolonäquivalent) kumulativ innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening;
- Einnahme einer oralen Tagesdosis eines Glukokortikoids von mehr als 10 mg Prednisonäquivalent seit mehr als 6 Wochen ununterbrochen vor dem Screening-Besuch;
- Erhalt von Rituximab oder einem anderen B-Zell-Antikörper innerhalb von 52 Wochen vor dem Screening oder 26 Wochen sofern eine B-Zell-Rekonstitution stattgefunden hat (d. h. CD19-Anzahl > 0,01x10⁹/L); erhielt eine Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Behandlung, Abatacept, Alemtuzumab, intravenöses Immunglobulin (IVIg), Belimumab, Tocilizumab oder Eculizumab innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening; hier nicht aufgeführte Immunsuppressiva müssen mit dem medizinischen Betreuer besprochen werden;
- Derzeitige Einnahme eines starken Induktors des Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Enzyms, wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampin oder Johanniskraut;
- Erlitt innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening eine der folgenden Erkrankungen: symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, die verschreibungspflichtige Medikamente erfordert, instabile Angina pectoris (sofern nicht erfolgreich eine Stent- oder Bypass-Operation erfolgte), klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall;
- Das Vorweisen einer Vorgeschichte oder das Vorhandensein irgendeiner Form von Krebs innerhalb der letzten 5 Jahre vor der Untersuchung, mit Ausnahme eines exzidierten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder Karzinom in situ, wie z. B. Gebärmutterhals- oder Brustkrebs in situ, der vollständig exzidiert oder vollständig reseziert wurde und keine Anzeichen eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung aufweist;

- Nachweis einer Tuberkulose basierend auf dem Interferon- γ -Release-Assay, Tuberkulin-Hauttest oder einer Röntgenaufnahme des Brustkorbs (Röntgen oder Computertomographie), die beim Screening oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening durchgeführt wurde;
- Wies einen Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus oder humanes Immundefizienz-Virus Screening-Test vor, der bei der Untersuchung oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening Hinweise auf eine aktive oder chronische Virusinfektion zeigte;
- Erhielt innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening einen Lebendimpfstoff;
- Die Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) betrug weniger als 3.500/ μ l oder die Anzahl der Neutrophilen war geringer als 1.500/ μ l oder es lag eine Lymphozytenzahl von weniger als 500/ μ l vor Beginn der Dosierung vor;
- Hatte Anzeichen einer Lebererkrankung: Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase oder Bilirubin waren dreimal höher als die obere Grenze der Normalwerte vor Beginn der Dosierung;
- Hatte ein klinisch signifikant abnormales EKG während des Screenings, z. B. QT-Intervall korrigiert durch Fredericia größer als 450 msec;
- Es lag eine bekannte Überempfindlichkeit vor gegen Avacopan oder inaktive Bestandteile der Avacopan Kapseln (einschließlich Gelatine, Polyethylenglykol oder Cremophor), Cyclophosphamid oder dessen Metaboliten (bei Patienten, die Cyclophosphamid erhalten sollen) oder es gab bekannte Typ I Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen auf murine Proteine, Proteine von Ovarien des chinesischen Hamsters oder auf einen Bestandteil von Rituximab (bei Patienten, die Rituximab erhalten sollen) oder irgendwelche Kontraindikationen oder Überempfindlichkeiten gegen die Verwendung von Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolat oder Prednison oder Hilfsstoffe, falls zutreffend, gemäß der lokalen Verschreibungsinformation; bei Patienten, die Azathioprin erhielten, war die gleichzeitige Anwendung mit Allopurinol kontraindiziert;
- Bei Patienten, die für eine Cyclophosphamid-Behandlung vorgesehen sind, bestand eine Harnabfluss Obstruktion, eine aktive Infektion (insbesondere Varizella-Zoster-Infektion) oder eine Thrombozytenzahl 50.000/ μ l vor Beginn der Dosierung;
- Hatte innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten nach Einnahme der letzten Dosis an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat teilgenommen;
- Hatte zuvor an einer Avacopan-Studie teilgenommen; UND

- Es gab eine Vorgeschichte oder es lag ein medizinischer Zustand oder eine Krankheit vor, die nach Ansicht des Prüfarzt ein inakzeptables Risiko für die Studienteilnahme darstellen könnte.

Vorzeitige Beendigung der Therapie und der Studie

Die Prüfarzte sollten klar zwischen dem Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament und dem Abbruch der Studie unterscheiden. Patienten, die die Behandlung mit dem Studienmedikament abbrechen oder bei denen die Medikation geändert wurde (einschließlich derer, die nach dem Prüfplan verboten sind), sollten nicht automatisch aus der Studie ausgeschlossen werden, sondern es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Patienten bei allen regelmäßigen Visiten zu verfolgen.

Die Prüfarzte sollten geeignete Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass die Patienten motiviert sind, alle Anforderungen des Prüfplans zu erfüllen, um die Anzahl der fehlenden Daten zu minimieren. Die Prüfarzte und ihre Mitarbeiter sollten Maßnahmen ergreifen, um aktiv den Kontakt zu ihren Patienten in der Studie aufrechtzuerhalten, z. B. durch Telefonanrufe, SMS oder E-Mails zwischen den Besuchen, und Transportunterstützung zum Besuch des Studienzentrums anbieten.

Patienten durften nur aus einem der beiden folgenden Gründe von der Studie zurückgezogen worden sein: a) Rücknahme der Zustimmung des Patienten, zusätzliche Ergebnisinformationen beizusteuern; b) Ende der Nachbeobachtung.

Patienten durften die Behandlung mit dem Studienmedikament aus einem der folgenden Gründe abgebrochen haben: a) Rücknahme der Einwilligung des Patienten; b) der Prüfarzt kann die Behandlung mit dem Prüfpräparat abbrechen, wenn dies nach seinem klinischen Urteil im besten Interesse des Patienten ist; c) der Sponsor kann den Abbruch der Behandlung mit dem Prüfpräparat aus Sicherheitsgründen verlangen.

Wenn bei einem Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis des Grades 3 oder höher auftrat, was möglicherweise mit der Studienmedikation (Avacopan/Placebo) in Verbindung gebracht wurde, musste die Studienmedikation ausgesetzt werden und durfte nur wieder aufgenommen werden, wenn das Ereignis abgeklungen war und der Prüfarzt dies für angemessen hielt.

Der Sponsor sollte über alle Behandlungen mit Studienmedikamenten und Studienabbrüche zeitnah informiert werden.

Eine zusätzliche Glukokortikoid-Behandlung, d. h. eine Behandlung, die nicht als Prednison-Studienmedikation durchgeführt wurde, sollte während der Studie so weit wie möglich vermieden werden. Allerdings durften die Patienten, die während der Studie einen Rückfall ihrer ANCA-assoziierten Vaskulitis erlitten, mit i.v. Glukokortikoiden (typischerweise 0,5 bis 1 g Methylprednisolon pro Tag für 3 Tage) und/oder oralen Glukokortikoiden behandelt

werden, die je nach Zustand des Patienten im weiteren Verlauf reduziert wurden (Tapering). Diese Patienten konnten die Behandlung mit dem Studienmedikament fortsetzen und sollten weiter an der Studie teilnehmen.

Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Erkrankung auftrat, die ein Hauptmerkmal in der BVAS betraf, wurden mit i.v.-Glukokortikoiden (typischerweise 0,5 bis 1 g Methylprednisolon pro Tag für 3 Tage) und/oder oralen Glukokortikoiden behandelt, die je nach Zustand des Patienten im weiteren Verlauf reduziert wurden (Tapering). Verschlimmerung, die keinen Hauptpunkt in dem BVAS beinhaltete, konnte mit einem kurzen Schub (d. h. nicht länger als 2 Wochen) mit oralen Glukokortikoiden in einer maximalen Dosis von 20 mg Prednisonäquivalent behandelt werden. Patienten, die eine Verschlimmerung der Krankheit erfahren hatten, konnten die Behandlung mit dem Studienmedikament fortsetzen und in der Studie bleiben. Patienten, die einen oder mehrere Hauptpunkte im BVAS vor Studienbeginn vorwiesen und innerhalb der ersten 4 Wochen der Studie keine Verbesserung oder Stabilisierung dieser Punkte zeigten, konnten zusätzliche i.v. oder orale Glukokortikoide erhalten haben, die entsprechend dem Zustand des Patienten im weiteren Verlauf reduziert wurden (Tapering).

Patienten, die einen Rückfall erlitten, benötigten möglicherweise eine zusätzliche immunsuppressive Therapie. Wenn der Prüfarzt die Verabreichung anderer Medikamente in Betracht zog, wie z. B. zusätzlich Rituximab oder Cyclophosphamid, sollte dies mit dem medizinischen Monitor besprochen werden. Diese Patienten durften die Behandlung mit dem Studienmedikament fortsetzen und weiter an der Studie teilnehmen.

Prüfintervention und Dosierung der ADVOCATE-Studie

Alle Studienmedikamente wurden oral verabreicht. Erwachsene Patienten sollten zweimal täglich 30 mg Avacopan oder ein entsprechendes Placebo erhalten. Für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren wurde die anfängliche Avacopan- oder Placebodosis auf der Grundlage des Körpergewichts ausgewählt und in Abhängigkeit der gemessenen Avacopan-Plasmaexposition weiter verfeinert. Die Auswahl der Dosis für diese ADVOCATE-Studie basierte auf früheren klinischen Erfahrungen in zwei Phase-1-Studien bei gesunden Patienten und zwei Phase-2-Studien bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis. In den beiden Behandlungsarmen der ADVOCATE-Studie wurden folgende Studienmedikationen verabreicht:

Gruppe A (Prednison-Gruppe)

- Avacopan-Placebo zweimal täglich oral über 52 Wochen (364 Tage)
 - Drei Avacopan-ähnliche Placebokapseln wurden morgens, vorzugsweise mit Nahrung, und drei am Abend, vorzugsweise mit Nahrung, etwa 12 Stunden nach der morgendlichen Einnahme, eingenommen.
- Orale Prednison-Tapering-Kur über 20 Wochen (140 Tage)

- Prednison 60 mg pro Tag, wenn das Körpergewicht des Patienten ≥ 55 kg war, oder 45 mg pro Tag, wenn das Körpergewicht des Probanden < 55 kg war, beginnend an Tag 1 mit gemäß dem im Protokoll festgelegten Zeitplan.
- Jugendliche, die ≤ 37 kg wogen, begannen mit einer Prednisondosis von 30 mg pro Tag.

Gruppe B (Avacopan-Gruppe)

- Avacopan 30 mg zweimal täglich oral über 52 Wochen (364 Tage)
 - Drei 10 mg Avacopan-Kapseln wurden am Morgen, vorzugsweise mit Nahrung, und drei am Abend, vorzugsweise mit Nahrung, etwa 12 Stunden nach der morgendlichen Dosis, eingenommen.
- Eine orale Prednison-Placebo-Tapering-Kur lief über 20 Wochen (140 Tage)
 - Prednison-ähnliche Placebokapseln, entsprechend 60 mg pro Tag, wenn das Körpergewicht des Patienten ≥ 55 kg war oder 45 mg pro Tag, wenn das Körpergewicht des Patienten < 55 kg war, beginnend an Tag 1 mit einer Reduktion, die nach einem festgelegten Zeitplan des Protokolls folgte.
 - Jugendliche, die ≤ 37 kg wogen, begannen mit einer Prednison-angepassten Placebodosis von 30 mg pro Tag.

Begleitmedikation

Die Auswahl der Begleitmedikation lag im Ermessen des Prüfarztes und war patientenindividuell. Die Patienten der Gruppen A und B erhielten entweder intravenöses oder orales Cyclophosphamid, gefolgt von oralem Azathioprin. Als Alternative zu Cyclophosphamid konnte i.v. Rituximab verabreicht werden. Bei Unverträglichkeiten konnte eine andere Medikation (s.u.) verwendet werden.

Cyclophosphamid

- 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.
- I.v. Cyclophosphamid wurde an Tag 1 und bei den Studienbesuchen in Woche 2, 4, 7, 10 und 13 verabreicht.
- Die Infusion von Cyclophosphamid musste über einen Zeitraum von einer Stunde erfolgen. Der Beginn und das Ende der i.v. Infusion musste aufgezeichnet werden.

- Eine Dosis von 2 mg/kg/Tag Cyclophosphamid wurde allen Patienten der oralen Gruppe oral verabreicht, es sei denn, eine niedrigere Dosis war gemäß den nachstehenden Anweisungen erforderlich. Die maximal zulässige orale Tagesdosis betrug 200 mg.
- Mesna und antiemetische Behandlung mussten entsprechend den örtlichen Gepflogenheiten verabreicht werden.
- Die Cyclophosphamid-Dosis wurde anhand von vier Faktoren bestimmt: Alter des Patienten, eGFR, WBC zum Zeitpunkt des Studienbesuchs und der WBC-Nadir-Wert zwischen den Dosisimpulsen (falls zutreffend).

Tabelle 4-33: Verabreichte Cyclophosphamid-Dosis (i.v. oder oral) in Abhängigkeit des Alters und der eGFR bei Patienten der ADVOCATE-Studie

Alter (Jahre)	Orale Cyclophosphamid-Dosis (mg/kg/Tag)		i.v. Cyclophosphamid-Dosis (mg/kg)	
	eGFR (mL/min/1,73 m ²)		eGFR (mL/min/1,73 m ²)	
	>30	≤30	>30	≤30
<60	2	1,5	15	12,5
60-70	1,5	1,25	12,5	10
>70	1,25	1	10	7,5

- Bei Patienten, die i.v. Cyclophosphamid erhielten, sollte die Dosis je nach Anzahl der WBC wie folgt weiter reduziert werden:
 - Die Leukozytenzahl wird unmittelbar vor der intravenösen Verabreichung bestimmt:
 - Lag sie bei $\geq 3,5 \times 10^9/L$, wurde die Dosierung gemäß Tabelle 4-33 vorgenommen;
 - Lag sie bei $< 3,5 \times 10^9/L$, wurde die Dosis verschoben, bis die Leukozytenzahl wieder $\geq 3,5 \times 10^9/L$ betrug; dann wurde die Dosis aus der Tabelle 4-33 um weitere 25 % reduziert;
 - Nadir der WBC-Zahl zwischen den i.v. Cyclophosphamid-Dosen:
 - Lag der Nadir bei $> 3 \times 10^9/L$, erfolgte die Dosierung gemäß Tabelle 4-33;
 - Lag der Nadir bei 2 bis $3 \times 10^9/L$, wurde die Dosis aus Tabelle 4-33 um 20 % reduziert;

- Lag der Nadir bei 1 bis $1,9 \times 10^9/L$, wurde die Dosis aus Tabelle 4-33 um 40 % reduziert;
 - Lag der Nadir bei $< 1 \times 10^9/L$, wurde die nächste Dosis zurückgehalten und eine weitere Dosis wurde nur verabreicht, wenn die Leukozyten-Anzahl wieder auf $> 3 \times 10^9/L$ angestiegen war.
- Bei Patienten, die orales Cyclophosphamid erhielten, sollte die Dosis je nach Anzahl der WBC wie folgt weiter reduziert werden:
 - Wenn die Leukozytenzahl $< 3,5 \times 10^9/L$ war, wurde die Dosierung ausgesetzt. Wenn die Leukozytenzahl wieder $\geq 3,5 \times 10^9/L$ bei zwei aufeinanderfolgenden Tests oder $\geq 5 \times 10^9/L$ bei einem einzigen Test betrug, betrug die verabreichte orale Cyclophosphamid-Dosis 25mg weniger als die in Tabelle 4-33 angegebene Dosis. Die Leukozytenzahl wurde im Anschluss wöchentlich überwacht.
 - Wenn die Leukozytenzahl $< 1 \times 10^9/L$ oder $< 3,5 \times 10^9/L$ für mehr als 2 Wochen betrug, wurde die Einnahme unterbrochen. Wenn die Leukozytenzahl wieder $\geq 3,5 \times 10^9/L$ bei zwei aufeinanderfolgenden Tests oder $\geq 5 \times 10^9/L$ bei einem Test lag, wurde die orale Verabreichung von Cyclophosphamid mit 50 mg weniger als der in der Tabelle 4-33 angegebenen Dosis wieder aufgenommen. Die WBC-Anzahl wurde im Anschluss wöchentlich überwacht. Die Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF), Pilzprophylaxe oder andere Vorsichtsmaßnahmen konnte in Betracht gezogen werden.
 - Wenn die Leukozytenzahl deutlich abnahm, ohne dass eine offene Leukopenie vorlag, z. B. eine Leukozytenzahl $< 6 \times 10^9/L$ und mindestens $2 \times 10^9/L$ niedriger als zuvor, sollte eine wöchentliche Überwachung der Leukozytenzahl durchgeführt und die orale Cyclophosphamid-Dosis aus Tabelle 4-33 um 25 mg reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl weiter abnahm.
 - Die letzte intravenöse Cyclophosphamid-Dosis wurde in Woche 13 verabreicht. Die letzte orale Cyclophosphamid-Dosis wurde am Tag vor Woche 15 verabreicht.

Azathioprin

- Orales Azathioprin wurde in Woche 15 bei den Patienten in der Gruppe mit i.v. und oralem Cyclophosphamid-Behandlungsarm begonnen und wurde bis zum Ende der Studie fortgesetzt.
- 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.

- Die Dosen wurden auf die nächste 25 mg Stufe abgerundet, d. h. ein Patient mit einem Gewicht von 60 kg, erhielt eine Zieldosis von 100 mg Azathioprin pro Tag.
- Die Prüfung auf Thiopurin-S-Methyltransferase-Polymorphismus und die Dosisanpassung sollten gemäß den Richtlinien der örtlichen Einrichtung durchgeführt werden.
- Die Behandlung mit Azathioprin wurde nicht eingeleitet, wenn die Zahl der weißen Blutkörperchen $< 2 \times 10^9/L$ war. In diesem Fall wurde die Behandlung erst eingeleitet, wenn die Leukozytenzahl auf über $3 \times 10^9/L$ angestiegen war.
- Falls Azathioprin aufgrund von gastrointestinaler Unverträglichkeit/Blutung, hämatologischer Anomalien, Hepatotoxizität oder anderer schwerer Nebenwirkungen nicht vertragen wurde, konnte stattdessen Mycophenolat Mofetil mit einer Zieldosis von 2 g/Tag verwendet werden. In diesem Fall betrug die Anfangsdosis 500 mg zweimal täglich in der ersten Woche und wurde in der zweiten Woche je nach Verträglichkeit auf 1000 mg zweimal täglich erhöht.
- Wenn Mycophenolat Mofetil nicht vertragen wurde oder nicht verfügbar war, konnte magensaftresistentes Mycophenolat-Natrium in einer Zieldosis von 1440 mg/Tag gegeben werden.

Rituximab

- Rituximab wurde intravenös an Tag 1 und dann in den Wochen 1, 2 und 3 in einer Dosis von 375 mg/m^2 bei jedem Besuch im Studienzentrum für insgesamt 4 wöchentliche Infusionen verabreicht.
- Es wurde empfohlen, vor jeder Infusion eine Prämedikation mit Paracetamol und einem Antihistaminikum zu verabreichen. Bei der ersten Rituximab-Infusion wurden 100 mg Methylprednisolon oder ein gleichwertiges verabreicht.
- Bei der ersten i.v. Infusion wurde empfohlen, die Infusion mit einer Rate von 50 mg/Stunde zu beginnen. Wenn keine Infusionstoxizität auftrat, wurde empfohlen, die Infusionsrate alle 30 Minuten in Schritten von 50 mg/Stunde bis zu einem Maximum von 400 mg/Stunde zu erhöhen.
- Bei nachfolgenden Infusionen wurde empfohlen, die Infusion mit einer Rate von 100 mg/Stunde zu beginnen. Wenn keine Infusionstoxizität auftrat, wurde empfohlen, die Infusionsrate in Schritten von 100 mg/Stunde in 30-minütigen Abständen auf maximal 400 mg/Std. zu erhöhen.
- Die Anfangs- und Endzeiten der Rituximab-Infusionen mussten aufgezeichnet werden.

Nicht-studienbegleitende Vergabe von Glukokortikoiden

Zusätzliche Glukokortikoide, d. h. solche, die nicht als Studienmedikament verabreicht wurden, sollten während der Studie so weit wie möglich vermieden werden. Nach folgenden Leitlinien konnten nicht-studienbegleitende Glukokortikoide verwendet werden:

- Patienten mit schwerer AAV durften i.v. Glukokortikoide in einer kumulativen Dosis von bis zu 3 g Methylprednisolonäquivalent im Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening einnehmen.
- Die Patienten durften in den 6 Wochen vor dem Screening auch orale Glukokortikoide einnehmen sofern die Dosis nicht mehr als 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag betrug.
- Während der Screening-Phase der Studie, die 14 Tage nicht überschreiten sollte, waren i.v. Glukokortikoide für Patienten mit schwerer AAV erlaubt, sofern die kumulative Dosis für den 4 Wochen Zeitraum vor dem Screening plus die intravenöse(n) Dosis(en), die während des Screeningzeitraums verabreicht wurde(n), nicht mehr als 3 g Methylprednisolonäquivalent überschreitet.
- Während der Screening-Phase der Studie war auch die Vergabe von oralen Glukokortikoiden für Patienten mit schwerer AAV erlaubt. Wenn ein Patient während des Screeningzeitraums orale Glukokortikoide erhielt, durfte die Dosis am ersten Tag 20 mg Prednisonäquivalent nicht überschreiten.
- Nahm ein Patient am ersten Tag der Studie noch eine Dosis von ≤ 20 mg eines nicht im Rahmen der Studie verabreichten oralen Prednison-Dosis ein, musste die Vergabe über einen Zeitraum von 4 Wochen nach Tag 1 auf null reduziert werden.
- Patienten, die während der Studie einen Rückfall ihrer AAV erlitten, konnten mit i.v. Glukokortikoiden (in der Regel 0,5 bis 1 g Methylprednisolon pro Tag für 3 Tage) und/oder oralen Glukokortikoiden behandelt werden, deren Dosis je nach Zustand des Patienten im Anschluss wieder reduziert werden sollte. Ein Rezidiv war definiert als eine Verschlimmerung der Krankheit, nachdem zuvor eine Remission (BVAS = 0) erreicht wurde, die folgendes beinhaltete:
 - Ein oder mehrere wichtige Punkte im BVAS, oder
 - drei oder mehr geringfügige Items im BVAS, oder
 - ein oder zwei geringfügige Items im BVAS, die bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen erfasst wurden.
- Patienten, bei denen sich während der Studie eine Verschlechterung der Krankheit einstellte, konnten mit i.v. Glukokortikoiden (in der Regel 0,5 bis 1 g Methylprednisolon pro Tag für 3 Tage) und/oder oralen Glukokortikoiden behandelt werden, die je nach Zustand des Patienten dosiert wurden. Eine Verschlimmerung der Erkrankung, die keinen

wichtigen Punkt im BVAS betraf, konnten mit einer kurzzeitigen Therapie (d. h. nicht länger als 2 Wochen) mit oralen Glukokortikoiden in einer Höchstdosis von 20 mg Prednisonäquivalent behandelt werden. Patienten, bei denen sich die Krankheit verschlimmerte, konnten die Behandlung mit dem Studienmedikament fortsetzen und sollten weiter an der Studie teilnehmen.

- Bei Patienten, die einen Rückfall erlitten, wurde die im Rahmen der Studie verabreichte Prednison/Placebo-Dosis während der i.v. und/oder oralen Behandlung mit Glukokortikoiden vorübergehend abgesetzt. Wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert hatte, konnte die Behandlung mit Prednison/Placebo gemäß dem ursprünglichen Zeitplan der Studienbesuche wieder aufgenommen werden. Avacopan/Placebo konnte nach Ermessen des Prüfarztes auch während und nach der Behandlung des Rezidivs fortgesetzt werden.
- Patienten, die vor Studienbeginn einen oder mehrere Hauptpunkte im BVAS aufwiesen und die nicht innerhalb der ersten 4 Wochen der Studie eine Verbesserung oder Stabilisierung dieser Hauptpunkte zeigten, konnten zusätzliche i.v. oder orale Glukokortikoide erhalten, die je nach Zustand des Patienten dosiert wurden. Falls der Prüfarzt die Verabreichung anderer Medikamente in Betracht zog, wie z. B. eine zusätzliche Vergabe von Rituximab oder Cyclophosphamid, sollte dies mit dem Medizinischen Monitor besprochen werden. Diese Patienten konnten die Behandlung mit dem Studienmedikament fortsetzen und sollten weiterhin an der Studie teilnehmen.
- Bei Patienten mit resistenten Erkrankungen im Frühstadium wurde die Gabe von Prednison/Placebo im Rahmen der Studie während der i.v. und/oder oralen Behandlung mit Glukokortikoiden vorübergehend abgesetzt. Wenn sich der Zustand des Patienten verbessert hatte, konnte die Behandlung mit Prednison/Placebo entsprechend dem Studienplan wieder aufgenommen werden. Die Behandlung mit Avacopan/Placebo konnte auch während der Behandlung der frühen Resistenz nach Ermessen des Prüfarztes fortgesetzt werden.

Die Avacopan- und Avacopan-ähnlichen Placebokapseln sowie Prednison und Prednison-ähnliche Placebokapseln wurden von den teilnehmenden Patienten selbst eingenommen. Die morgendliche Dosis des Studienmedikaments an Tag 1 sollte in Anwesenheit des Studienpersonals eingenommen werden. Die Patienten erhielten zu Beginn der Studie eine Dosierungsanleitung und wurden vom Studienpersonal dazu angehalten, das Studienmedikament während der gesamten Studiendauer gemäß den Anweisungen der Studie einzunehmen. Die Patienten wurden angewiesen, die ihnen zugewiesenen Flaschen mit den Studienmedikamenten zu jedem Studienbesuch zum Personal des Prüfzentrums mitzubringen, egal ob leer oder nicht. Das abgegebene Studienmedikament wurde kontrolliert und die verbliebenen Kapseln wurden gezählt. Diese Informationen wurden aufgezeichnet und in die EDC eingegeben. Messungen der Avacopan-Plasmakonzentration im Verlauf der Studie

wurden auch zur Beurteilung der Compliance der Patienten herangezogen. Alle Ereignisse der Nichteinhaltung des Protokolls sollten in den Studienunterlagen dokumentiert werden.

Tabelle 4-34: Exposition und Compliance der Studienmedikation in der ADVOCATE-Studie

Variable	Prednison ^a (N=164)		Avacopan ^a (N=166)	
	Prednison	Avacopan-Placebo	Avacopan	Prednison-Placebo
Kategorien der Exposition, n (%)				
1 - 29 Tage	7 (4,3)	6 (3,7)	8 (4,8)	11 (6,6)
30 - 183 Tage	157 (95,7)	17 (10,4)	24 (14,5)	155 (93,4)
184 - 365 Tage	0 (0,0)	141 (86,0)	134 (80,7)	0 (0,0)
Tage 1 - 183	164 (100,0)	23 (14,0)	32 (19,3)	166 (100,0)
Tage 1 - 365	164 (100,0)	164 (100,0)	166 (100,0)	166 (100,0)
Dauer der Exposition (Tage)				
n	164	164	166	166
MW (SD)	129,2 (31,19)	320,8 (99,13)	305,1 (118,36)	121,7 (39,22)
SEM	2,44	7,74	9,19	3,04
Median (Min; Max)	140,0 (6; 162)	364,0 (14; 376)	364,0 (4; 391)	140,0 (7; 160)
Gesamtdosis (mg)				
n	164	164	166	166
MW (SD)	2400,4 (651,19)	19226,8 (6394,81)	18192,3 (7178,96)	2181,5 (547,48)
SEM	50,85	499,35	557,20	42,49
Median (Min; Max)	2447,5 (360; 6845)	21585,0 (660; 32930)	21420,0 (180; 25020)	2395,0 (270; 3045)
Durchschnittliche Tagesdosis (mg)				
n	164	164	166	166
MW (SD)	20,5 (9,28)	60,7 (13,22)	60,2 (11,16)	20,4 (8,57)
SEM	0,72	1,03	0,87	0,67
Median (Min; Max)	17,6 (12-65)	59,7 (15; 150)	59,5 (11; 117)	17,5 (6; 60)
Gesamte prozentuale Compliance				
n	164	164	166	166
MW (SD)	98,4 (26,62)	91,5 (24,57)	86,4 (28,15)	89,5 (22,41)
SEM	2,08	1,92	2,18	1,74
Median (Min; Max)	100,0 (15; 279)	98,9 (5; 150)	97,9 (2; 114)	99,2 (12; 124)
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD:				

Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum

^a mit Begleitmedikation (i.v. Cyclophosphamid, orales Cyclophosphamid, Rituximab, Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil (bei Unverträglichkeit von Azathioprin).

Die Dauer der Einnahme ist definiert als das Datum der letzten Dosis der Studienmedikation - Datum der ersten Dosis der Studienmedikation + 1.

Die Avacopan/Avacopan-Placebo-Compliance wird berechnet als Anzahl der eingenommenen Kapseln / (6 x Anzahl der Tage im randomisierten Behandlungszeitraum) x 100. Die "Anzahl der Tage im randomisierten Behandlungszeitraum" ist das Besuchsdatum der Woche 52 (oder das Datum der vorzeitigen Beendigung) minus das Datum der ersten Einnahme +1. Für Jugendliche wird die Formel geändert, wobei die Anzahl der täglich eingenommenen Kapseln auf der Basis der Placebo-Startdosis und Dosisanpassungen basierend auf der Avacopan-Plasmaexposition bei Jugendlichen.

Die Prednison/Prednison-Placebo-Compliance wird berechnet als Anzahl der eingenommenen Kapseln / (Anzahl der erwarteten Dosen im randomisierten Behandlungszeitraum) x 100. Die Anzahl der erwarteten Dosen während des Behandlungszeitraums basiert auf dem Prednison/Matching Placebo-Schema im Prüfplan.

Die Medikamenteneinnahme wurde für keinen Patienten mit einer fehlenden abschließenden Verantwortlichkeitsbewertung berechnet.

In der Tabelle 4-34 wird dargestellt, wie die Vergabe der jeweiligen Studienmedikation in der Prednison-Gruppe und in der Avacopan-Gruppe erfolgte. Dabei wird die Vergabe von Prednison und Avacopan-Placebo (Prednison-Gruppe) bzw. Avacopan und Prednison-Placebo (Avacopan-Gruppe) aufgeführt.

In der Prednison-Gruppe erhielten alle 164/164 Patienten (100 %) über die Studiendauer von Tag 1 bis Tag 365 Prednison bzw. Avacopan-Placebo. In der Avacopan-Gruppe nahmen ebenfalls alle 166/166 Patienten (100 %) Avacopan bzw. Prednison-Placebo über die gesamte Studiendauer von Tag 1 bis Tag 365 ein. Im Schnitt betrug die Dauer der Exposition von Prednison 129,2 Tage (SD = 31,9), von Avacopan-Placebo 320,8 Tage (SD = 99,13), von Avacopan 305,1 Tage (SD = 118,36) und von Prednison-Placebo 121,7 Tage (SD = 39,22). Die reduzierte Expositionsdauer von Prednison bzw. Prednison-Placebo ist auf das im Studienprotokoll festgelegte Tapering zurückzuführen.

Die Gesamtdosis von Prednison, die in der Prednison-Gruppe über die Studiendauer verabreicht wurde, lag durchschnittlich bei 2400,4 mg (SD = 651,19), von Avacopan-Placebo bei 19226,8 mg (SD = 6394,81). In der Avacopan-Gruppe haben die Patienten im Mittel 18192,3 mg (SD 7178,96) Avacopan und 2181,5 mg (SD = 547,48) Prednison-Placebo als Gesamtdosis über die Studiendauer erhalten. Die durchschnittliche Tagesdosis belief sich in der Prednison-Gruppe auf 20,5 mg (SD = 9,28) Prednison und 60,7 mg (SD = 13,22) Avacopan-Placebo. Die mittlere Tagesdosis war somit denen der Avacopan-Gruppe vergleichbar, in denen die Patienten entsprechen 20,4 mg (SD = 8,57) Prednison-Placebo bzw. 60,2 mg (SD = 11,16) Avacopan erhielten.

Die gesamte prozentuale Compliance belief sich bei der Prednison-Gruppe auf durchschnittlich 98,4 (SD = 26,62) Prednison und 91,5 (SD = 24,57) Avacopan-Placebo und bei der Avacopan-Gruppe auf 86,4 (SD = 28,15) Avacopan und 89,5 (SD = 22,41) Prednison-Placebo.

Analysepopulation der ADVOCATE-Studie

Der Patientenfluss der Studie ADVOCATE ist in der Abbildung 4-5 dargestellt. 386 Patienten wurden für die Studie gescreent. 55 Patienten wurden beim Screening ausgeschlossen. 41/55 Patienten erfüllten nicht die Ein- und Ausschlusskriterien. 3/55 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück. 2/55 Patienten erlebten ein unerwünschtes Ereignis. Bei 5/55 Patienten wurden andere Gründe aufgeführt. 331 Patienten wurden für die Studie randomisiert. Ein Patient (109-005), der keine Studienmedikation erhielt, wurde vom Prüfarzt aus der Studie zurückgezogen, da die Nierenbiopsie bei erneuter Überprüfung nicht eindeutig das Vorliegen einer Vaskulitis belegte.

330 Patienten bildeten sowohl die ITT- als auch die Sicherheitspopulation. In beiden Populationen waren alle Patienten enthalten, die randomisiert und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. 309 Patienten haben die Studienwoche 26, 303 Patienten die Studienwoche 52 und 301 Patienten die Studienwoche 60 beendet.

30 Patienten sind vorzeitig aus der Studie ausgeschieden. Bei 1/30 Patienten war es eine Entscheidung der Eltern bzw. des Vormundes. 9/30 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück. 3/30 Patienten konnten nicht nachverfolgt werden. 9/30 Patienten erlebten unerwünschte Ereignisse. 7/30 Patienten beendeten die Studie aufgrund einer Entscheidung des behandelnden Arztes. Bei 1/30 Patienten wurden andere Gründe genannt. Die gesamte Anzahl von 30 Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden waren, beinhaltet auch 4 Todesfälle von Patienten, die während der Studie passierten, und zu den unerwünschten Ereignissen zugeordnet wurden.

72 Patienten hatten vorzeitig die Einnahme der Studienmedikation Avacopan bzw. Avacopan-Placebo beendet. Bei 2/72 Patienten war es eine Entscheidung des Sponsors. 4/72 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück. 1/72 Patienten konnte nicht nachverfolgt werden. 55/72 Patienten meldeten ein unerwünschtes Ereignis, was zum Abbruch der Einnahme führte. Bei 8/72 Patienten handelte es sich um eine Entscheidung des behandelnden Arztes. Bei 2/72 Patienten wurden andere Gründe genannt.

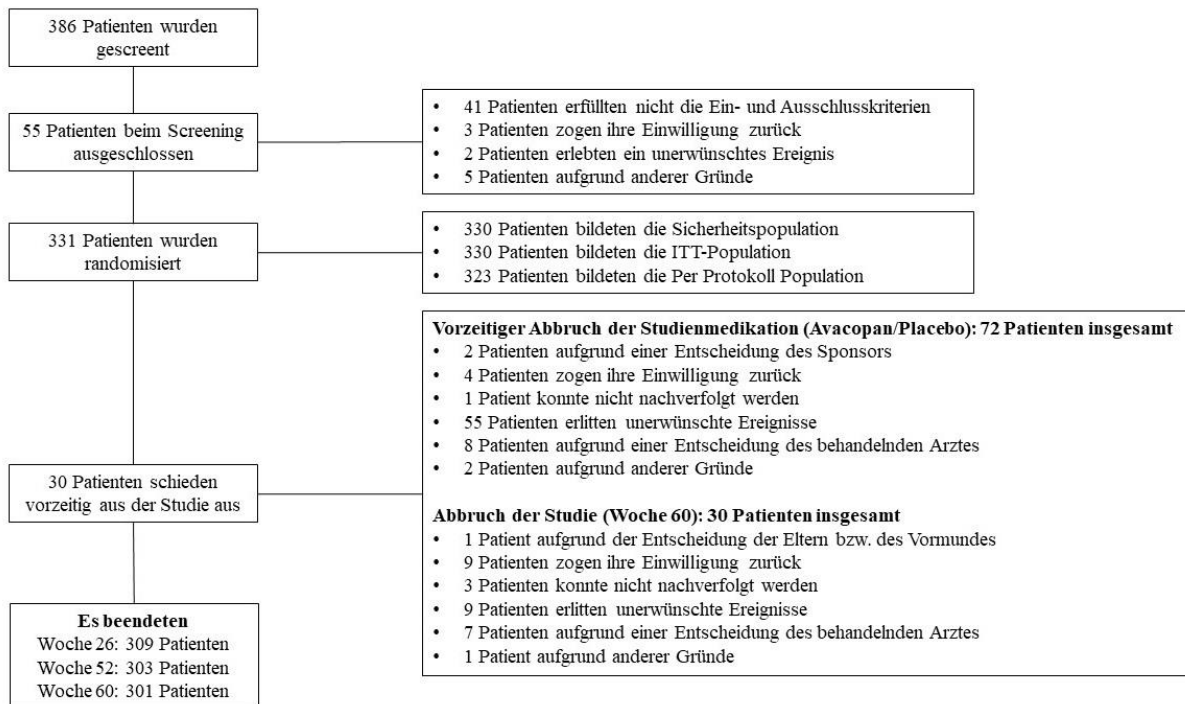


Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie ADVOCATE

Patientencharakteristika der Studienpopulation der ADVOCATE-Studie

Charakteristika der Patienten zur Baseline

Die Charakteristika der Patienten der Studienpopulation ist in der Tabelle 4-32 dargestellt. Das durchschnittliche Alter zum Screening war zwischen den 164/164 Patienten der Prednison-Gruppe mit 60,5 Jahren (SD = 14,5) und den 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 61,2 Jahren (SD = 14,56) vergleichbar. In der Prednison-Gruppe war 1/164 Patienten (0,6 %) und in der Avacopan-Gruppe 2/166 Patienten (1,2 %) zwischen 12 und 17 Jahre alt. In der Alterskategorie 18 bis 50 Jahre befanden sich in der Prednison-Gruppe 28/164 Patienten (17,1 %) und in der Avacopan-Gruppe 30/166 Patienten (18,1 %). Die meisten Patienten der Prednison-Gruppe, nämlich 61/164 Patienten (37,2 %), waren zwischen 51 und 64 Jahre alt. In der Avacopan-Gruppe zählten zu dieser Alterskategorie 48/166 Patienten (28,9 %), während die meisten Patienten dieser Gruppe 65 bis 75 Jahre alt waren, und zwar 62/166 Patienten (37,3 %). In der Prednison-Gruppe waren 52/164 Patienten (31,7 %) zwischen 65 und 75 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei der AAV-Diagnose betrug bei den 164/164 Patienten der Prednison-Gruppe 59,4 Jahre (SD = 15,19) und bei den 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 59,8 Jahre (SD = 15,6) und war somit nahezu identisch.

In der Prednison-Gruppe waren 88/164 Patienten (53,7 %) männlich und 76/164 Patienten (46,3 %) weiblich. In der Avacopan-Gruppe hingegen waren 98/166 Patienten (59 %) männlich und 68/166 Patienten (41 %) weiblich. Im Schnitt waren 163/164 Patienten der Prednison-Gruppe 169,96 cm (SD = 11,18) und 165/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 168,45 cm (SD = 10,65) groß. 164/164 Patienten der Prednison-Gruppe wogen durchschnittlich 77,71 kg

(SD = 19,34) und ihr BMI betrug im Mittel 26,78 kg/m² (SD = 5,21; 163/164 Patienten). 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe wogen im Schnitt 76,43 kg (SD = 20,25) und ihr BMI belief sich durchschnittlich auf 26,72 kg/m² (SD = 6,0). In den Punkten Körpergröße und Gewicht sind sich die Patienten beider Behandlungsarme im Mittel sehr ähnlich. 18/164 Patienten (11,0 %) der Prednison-Gruppe rauchen aktuell, 61/164 Patienten (37,2 %) haben einmal geraucht und 85/164 Patienten (51,8 %) haben niemals geraucht. In der Avacopan-Gruppe waren es 18/166 Patienten (10,8 %), 58/166 Patienten (34,9 %) bzw. 90/166 Patienten (54,2 %). Somit rauchten aktuell die wenigsten Patienten.

Die meisten Patienten der Studie waren kaukasisch, nämlich 140/164 Patienten (85,4 %) der Prednison-Gruppe und 138/166 Patienten (83,1%) der Avacopan-Gruppe. In der gesamten ADVOCATE-Studie gab es keine amerikanischen Indianer, keine Ureinwohner Alaskas sowie keine Patienten von Hawaii oder von einer anderen Pazifikinsel. In der Prednison-Gruppe waren 15/164 Patienten (9,1 %) asiatisch und 2/164 Patienten (1,2 %) afroamerikanisch. In der Avacopan-Gruppe betrug der Anteil dieser Herkunft der Patienten 17/166 Patienten (10,2 %) bzw. 3/166 Patienten (1,8 %). 6/164 Patienten (3,7 %) der Prednison-Gruppe und 8/166 Patienten (4,8 %) der Avacopan-Gruppe hatten eine andere Herkunft; 1/164 Patienten (0,6 %) der Prednison-Gruppe hatte mehrere, was wiederum in der Avacopan-Gruppe nicht vorkam.

5/164 Patienten (3 %) der Prednison-Gruppe und 7/166 Patienten (4,2 %) der Avacopan-Gruppe waren hispanisch oder lateinamerikanisch. Die meisten Patienten waren nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, nämlich 157/164 Patienten (95,7 %) der Prednison-Gruppe und 151/166 Patienten (91 %) der Avacopan-Gruppe. Bei jeweils einem Patienten (0,6 %) beider Behandlungsarme war die Ethnizität unbekannt. Bei 1/164 Patienten (0,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/166 Patienten (4,2 %) der Avacopan-Gruppe wurde die Ethnizität nicht berichtet.

Die meisten Patienten der Prednison-Gruppe stammten aus Deutschland (32/164 Patienten bzw. 19,5 %), gefolgt von Großbritannien (23/164 Patienten bzw. 14 %), USA (20/164 Patienten bzw. 12,2 %) und Frankreich (18/164 Patienten bzw. 11 %). Aus Dänemark und Japan stammten jeweils 10/164 Patienten (6,1 %). 7/164 Patienten (4,3 %) der Prednison-Gruppe kamen jeweils aus Spanien und der Tschechischen Republik sowie 6/164 Patienten (3,7 %) aus der Schweiz. Jeweils 5/164 Patienten (3 %) der Prednison-Gruppe stammten aus den Niederlanden bzw. aus Kanada. Aus Australien, Belgien und Irland waren jeweils 4/164 Patienten (2,4 %) der Prednison-Gruppe. 3/164 Patienten (1,8 %) stammten aus Österreich und jeweils 2/164 Patienten (1,2 %) kamen aus Italien, Neuseeland und Schweden. Die meisten Patienten der Avacopan-Gruppe (26/166 Patienten bzw. 15,7 %) waren aus den USA gefolgt von jeweils 22/166 Patienten (13,3 %) aus Deutschland bzw. aus Frankreich. 17/166 Patienten (10,2 %) stammten aus Großbritannien, 11/166 Patienten (6,6 %) aus Japan, 10/166 Patienten (6 %) aus Australien und 9/166 Patienten (5,4 %) aus Italien. Jeweils 8/166 Patienten (4,8 %) der Avacopan-Gruppe kamen aus Spanien bzw. Kanada. 6/166 Patienten (3,6 %) waren aus Dänemark bzw. Belgien. Aus Schweden waren 5/166 Patienten (3 %) der Avacopan-Gruppe. Jeweils 4/166 Patienten (2,4 %) dieser Gruppe stammten aus der Schweiz und aus Irland, sowie 3/166 Patienten (1,8 %) aus Österreich. Jeweils 2/166 Patienten (1,2 %) kamen aus Neuseeland

bzw. aus der Tschechischen Republik, ein weiterer (1/166 Patienten bzw. 0,6 %) aus den Niederlanden.

Ordnet man die einzelnen Herkunftsländer der Patienten geographischen Regionen zu, so kamen in der Prednison-Gruppe 25/164 Patienten (15,2 %) aus Nordamerika, 129/164 Patienten (78,7 %) aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan, 123/164 Patienten (75 %) aus Europa und 10/164 Patienten (6,1 %) aus Japan. Der gleichen Reihenfolge entsprechend ist die Zuteilung der Patienten der Avacopan-Gruppe wie folgt: 34/166 Patienten (20,5 %), 121/166 Patienten (72,9 %), 109/166 Patienten (65,7 %) und 11/166 Patienten (6,6 %).

In der Prednison-Gruppe waren 114/164 Patienten (69,5 %) neu mit AAV diagnostiziert worden und 50/164 Patienten (30,5 %) hatten ein Rezidiv. In der Avacopan-Gruppe waren es vergleichbare 115/166 Patienten (69,3 %), die neu diagnostiziert wurden, sowie 51/166 Patienten (30,7 %) mit einem Rückfall.

Der Großteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen war MPO-positiv, nämlich 94/164 Patienten (57,3 %) der Prednison-Gruppe und 94/166 Patienten (56,6 %) der Avacopan-Gruppe. 70/164 Patienten (42,7 %) der Prednison-Gruppe und 72/166 Patienten (43,4 %) waren PR3-positiv. Die meisten Patienten der Studie litten unter GPA, nämlich 90/164 Patienten (54,9 %) der Prednison-Gruppe und 91/166 Patienten (54,8 %). Die Erkrankung MPA traf auf 74/164 Patienten (45,1 %) der Prednison-Gruppe und 75/166 Patienten (45,2 %) der Avacopan-Gruppe zu.

Die Dauer der ANCA-assoziierten Vaskulitis war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. In der Prednison-Gruppe waren die 164/164 Patienten im Schnitt seit 20,13 Monaten (SD = 40,74) an AAV erkrankt. In der Avacopan-Gruppe betrug die Dauer der Erkrankung bei den 166/166 Patienten durchschnittlich 22,93 Monate (SD = 52,46).

In beiden Behandlungsarmen fand eine Begleitmedikation mit i.v. Rituximab oder Cyclophosphamid statt, welches i.v. oder oral verabreicht wurde. Die Auswahl der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden. Die meisten Patienten erhielten Rituximab i.v. verabreicht, und zwar 107/164 Patienten (65,2 %) der Prednison-Gruppe und 107/166 Patienten (64,5 %) der Avacopan-Gruppe. Cyclophosphamid (i.v. und oral) erhielten 57/164 Patienten (34,8 %) der Prednison-Gruppe und 59/166 Patienten (35,5 %). Am meisten wurde Cyclophosphamid i.v. verabreicht, und zwar bei 51/164 Patienten (31,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 51/166 Patienten (30,7 %) der Avacopan-Gruppe. Dem standen 6/164 Patienten (3,7 %) der Prednison-Gruppe bzw. 8/166 Patienten (4,8 %) der Avacopan-Gruppe gegenüber, die Cyclophosphamid oral einnahmen.

Zur Stratifizierung der Patienten wurden die Parameter PR3- bzw. MPO-positiv, Erstdiagnose bzw. Rezidiv und die Begleitmedikation Rituximab bzw. Cyclophosphamid herangezogen. Zur Kategorie „Rituximab, PR3-positiv, Erstdiagnose“ zählten 25/164 Patienten (15,2 %) der Prednison-Gruppe und 24/166 Patienten (14,5 %) der Avacopan-Gruppe. Die Kategorie „Rituximab, PR3-positiv, Rezidiv“ setzte sich aus 24/164 Patienten (14,6 %) der Prednison-Gruppe und 26/166 Patienten (15,7 %) der Avacopan-Gruppe zusammen. In der Kategorie

„Rituximab, MPO-positiv, Erstdiagnose“ befanden sich 37/164 Patienten (22,6 %) der Prednison-Gruppe und 39/166 Patienten (23,5 %) der Avacopan-Gruppe. Die Kategorie „Rituximab, MPO-positiv, Rezidiv“ beinhaltete 21/164 Patienten (12,8 %) der Prednison-Gruppe sowie 18/166 Patienten (10,8 %) der Avacopan-Gruppe. Die Kategorie „i.v. Cyclophosphamid, PR3-positiv, Erstdiagnose“ setzte sich aus 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe und 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe zusammen. Wiederum 4/164 Patienten (2,4 %) der Prednison-Gruppe und 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe zählten zur Kategorie „i.v. Cyclophosphamid, PR3-positiv, Rezidiv“. In der Kategorie „i.v. Cyclophosphamid, MPO-positiv, Erstdiagnose“ waren 33/164 Patienten (20,1 %) der Prednison-Gruppe und 35/166 Patienten (21,1%) der Avacopan-Gruppe. Kein Patient der Prednison-Gruppe und nur 1/166 Patienten (0,6 %) deckte die Kategorie „i.v. Cyclophosphamid, MPO-positiv, Rezidiv“ ab. Am geringsten war die Anzahl der Patienten, die zur Kategorie mit oralem Cyclophosphamid gehörten. In der Kategorie „orales Cyclophosphamid, PR3-positiv, Erstdiagnose“ befanden sich 2/164 Patienten (1,2 %) der Prednison-Gruppe und 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe. Die Kategorie „orales Cyclophosphamid, PR3-positiv, Rezidiv“ beinhaltete 1/164 Patienten (0,6 %) der Prednison-Gruppe und 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe. Zur Kategorie „orales Cyclophosphamid, MPO-positiv, Erstdiagnose“ zählten 3/164 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe und 1/166 Patienten (0,6 %) der Avacopan-Gruppe, während kein einziger Patient der Studie die Kategorie „orales Cyclophosphamid, MPO-positiv, Rezidiv“ abdeckte.

Die AAV-spezifische Symptomatik, die verschiedene Organsysteme betrifft, wurde mit Hilfe des Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) ermittelt, wobei bestimmte Einstufungen im BVAS bei den Patienten in der Screeningphase vorliegen mussten, um in die Studie eingeschlossen werden zu können. Zum einen mussten ein oder mehrere Hauptitems vorliegen. Diese Einstufung war bei 102/164 Patienten (62,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 104/166 Patienten (62,7 %) der Avacopan-Gruppe zutreffend. Drei oder mehrere Nebenitems, was ein weiteres Einschlusskriterium in die Studie war, lagen bei 142/164 Patienten (86,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 146/166 Patienten (88,0 %) der Avacopan-Gruppe vor. 57/164 Patienten (34,8 %) der Prednison-Gruppe und 60/166 Patienten (36,1 %) der Avacopan-Gruppe zeigten zwei renale Items zu Proteinurie und Hämaturie. Der BVAS-Wert zur Baseline betrug im Schnitt bei 164/164 Patienten der Prednison-Gruppe 16,2 Punkte (SD = 5,69) und bei 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 16,3 Punkten (SD = 5,87). Die Bewertung des BVAS macht deutlich, dass alle Patienten der Studie zu Studienbeginn eine Vaskulitis-Aktivität vorwiesen, die darüber hinaus bei beiden Patientengruppen vergleichbar war.

Der Vaskulitis Damage Index (VDI), mit dem Organschäden bei Vaskulitis-Patienten bestimmt werden, war ebenfalls zwischen beiden Patientengruppe nahezu identisch und lag im Schnitt bei 163/164 Patienten der Prednison-Gruppe bei 0,7 Punkten (SD = 1,39) und bei 165/166 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 0,7 Punkten (SD = 1,54). Dieser Wert zeigt an, dass keine schweren Organschäden bei den Patienten zur Baseline vorlagen.

Es wurde berichtet, dass die meisten Patienten der Studie eine Nierenerkrankung zur Baseline hatten, und zwar 134/164 Patienten (81,7 %) der Prednison-Gruppe und 134/166 Patienten

(80,7 %) der Avacopan-Gruppe. Dementsprechend wiesen 30/164 Patienten (18,3 %) bzw. 32/166 Patienten (19,3 %) der beiden Gruppen keine Nierenerkrankung vor.

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), mit der die Nierenfunktion eingeschätzt wird, betrug im Schnitt bei 163/164 Patienten der Prednison-Gruppe 52,9 ml/min/1,73 m² (SD = 32,67) und bei 163/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 50,7 ml/min/1,73 m² (SD = 30,96). Diese Durchschnittswerte zeigen an, dass bei allen Patienten der Studie eine mäßige Einschränkung der Nierenfunktion zur Baseline vorlag. Teilt man die eGFR in die Kategorien <30, 30-59 und >59 ml/min/1,73 m² ein, so erhält man eine Abstufung der eGFR, die der Einteilung in die CKD-Stadien (chronic kidney disease) sehr nahekommt. Eine Filtration > 59 ml/min/1,73 m² korreliert mit den CKD-Stadien 2 und 1, was eine beginnende Nierenschwäche oder eine normale Nierenfunktion anzeigt – letzteres je höher die Rate ausfällt. Eine Filtration von 30 bis 59 ml/min/1,73 m² steht für das CKD-Stadium 3 und lässt sich als mäßige Einschränkung der Nierenfunktion interpretieren. Eine Filtration <30 ml/min/1,73 m² gibt eine hochgradige Schädigung der Nierenfunktion an (CKD-Stadium 4) und je kleiner der Wert ist, nämlich <15 ml/min/1,73 m² bei CKD-Stadium 5, auch Nierenversagen. Die Anzahl der Patienten der Prednison-Gruppe betrug in der ersten eGFR-Kategorie 48/164 Patienten (29,3 %), in der zweiten eGFR-Kategorie 57/164 Patienten (34,8 %) und in der dritten eGFR-Kategorie 58/164 Patienten (35,4 %) und die der Patienten der Avacopan-Gruppe entsprechend 52/166 Patienten (31,3 %), 56/166 Patienten (33,7 %) bzw. 55/166 Patienten (33,1 %). Dies bedeutet, dass mehr als 60 % der Patienten der ADVOCATE-Studie eine mäßige und hochgradige Schädigung der Nierenfunktion zur Baseline hatten. Bei 1/164 Patienten (0,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe wurde diese Einteilung nicht erhoben.

Zur Baseline wurde ebenfalls ermittelt, ob die Patienten unter einer Hämaturie, einer Erhöhung der Anzahl an roten Blutkörperchen (RBC) im Urin, litten. Bei dem Großteil der Patienten lag eine Hämaturie vor und die Anzahl an RBC war höher als 10 RBC/hpf. Dies betraf 96/164 Patienten (58,5 %) der Prednison-Gruppe und vergleichbare 100/166 Patienten (60,2 %) der Avacopan-Gruppe. Bei 58/164 Patienten (35,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 50/166 Patienten (30,1 %) der Avacopan-Gruppe war die Anzahl der RBC <10 RBC/hpf. Bei 10/164 Patienten (6,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe wurden keine Werte erhoben.

Ein weiterer Parameter, mit dem die Nierenfunktion untersucht werden kann, ist die Messung des Albumin:Kreatinin-Verhältnisses (UACR) im Urin zur Bestimmung einer Albuminurie. Bei 155/164 Patienten der Prednison-Gruppe betrug die UACR zur Baseline im Schnitt 542,88 mg/g (SD = 794,99) und bei 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 710,21 mg/g (SD = 992,67). Ähnlich wie die eGFR ist auch das Ausmaß der Albuminurie ein Marker für eine Nierenschädigung. Liegt die UACR <10 mg/g, so liegt keine Albuminurie vor. Bei einer UACR von 10-300 mg/g kann von einer minimal bis mäßig erhöhten Albuminurie ausgegangen werden. Liegt die UACR >300 mg/g, so ist die Albuminurie stark erhöht. In der Prednison-Gruppe hatten 15/164 Patienten (9,1 %) und in der Avacopan-Gruppe 11/166 Patienten (6,6 %) eine UACR < 10 mg/g und somit keine Albuminurie. Bei 9/164 Patienten (5,5 %) der

Prednison-Gruppe und bei 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe wurde keine UACR ermittelt. Dies bedeutet, dass der Großteil der Patienten unter einer Albuminurie zur Baseline litt. Bei 66/164 Patienten (40,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 57/166 Patienten (34,4 %) der Avacopan-Gruppe lag eine minimale bis mäßige Erhöhung der Albuminurie vor. Bei den meisten Patienten der Studie, nämlich bei 74/164 Patienten (45,1 %) der Prednison-Patienten und bei 82/166 Patienten (49,4 %) der Avacopan-Gruppe, war die Albuminurie stark erhöht.

Das Verhältnis MCP-1 zu Kreatinin im Urin beschreibt die Entzündungsaktivität der Niere. Bei 156/164 Patienten der Prednison-Gruppe betrug dieses Verhältnis durchschnittlich 1165,30 pg/mg Kreatinin (SD = 1159,88) und bei 157/166 Patienten der Avacopan-Gruppe im Mittel 1214,97 pg/mg Kreatinin (SD = 1139,93) und war somit in beiden Behandlungsarmen erhöht.

Zur Bestimmung der allgemeinen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Fragebögen SF-36 und EQ-5D-5L zu Studienbeginn von den Patienten selbst erhoben. Der mentale Gesamtscore des SF-36 Fragebogens lag bei den Patienten zur Studienbeginn im mittleren Bereich und betrug im Schnitt bei 160/164 Patienten der Prednison-Gruppe 42,14 Punkte (SD = 13,3) und bei 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 44,18 Punkte (SD = 12,65). Der körperliche Gesamtscore des SF-36 Fragebogens fiel im Schnitt bei den Patienten etwas geringer als der mentale aus und lag bei 40,13 Punkten (SD = 10,49; 160/164 Patienten) bei der Prednison-Gruppe und bei 39,24 Punkten (SD = 10,28; 165/166) Patienten bei der Avacopan-Gruppe. In der Prednison-Gruppe betrug der VAS Score des EQ-5D-5L bei 162/164 Patienten im Schnitt 63,4 Punkte (SD = 22,65) und der dazugehörige Index-Wert 0,77 Punkte (SD = 0,22; 160/164 Patienten). In der Avacopan-Gruppe wurden bei 166/166 Patienten durchschnittlich im Vas Score 65,8 Punkte (SD = 19,49) und beim Index-Wert 0,75 Punkte (SD = 0,24) erreicht. Die erzielten Werte spiegeln wider, dass die Patienten ihre Lebensqualität eher als mäßig bewerteten.

Insgesamt zeigte sich, dass sich die Patienten der Prednison-Gruppe und Avacopan-Gruppe zu Studienbeginn sehr ähnlich waren und es keine starken Abweichungen in einem zur Baseline erhobenen Parameter voneinander gab. Darüber hinaus wurde deutlich, dass die gesamte Studienpopulation der ADVOCATE-Studie zu Studienbeginn eine große Krankheitslast vorwies. Auch wenn keine starken Schädigungen der Organe – gemessen am VDI – berichtet wurden, so war die Nierenfunktion der Patienten, dies gezeigt über die Parameter eGFR, Albuminurie, Hämaturie und Entzündungsaktivität, mäßig bis stark beeinträchtigt. Bei allen Patienten war zur Baseline eine Vaskulitis-Aktivität anhand des BVAS nachweisbar. Auch die allgemeine und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden von den Patienten zu Studienbeginn nur als mäßig eingestuft.

Spezifische Krankheitsgeschichte

Tabelle 4-35: Die spezifische Krankheitsgeschichte der der Patienten der ADVOCATE-Studie

SOC	Prednison^a (N = 164) n (%)	Avacopan^a (N = 166) n (%)	Insgesamt^a (N = 330) n (%)
Gesamt	164 (100,0)	166 (100,0)	330 (100,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	110 (67,1)	104 (62,7)	214 (64,8)
Gefäßerkrankungen	100 (61,0)	108 (65,1)	208 (63,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	95 (57,9)	100 (60,2)	195 (59,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	92 (56,1)	101 (60,8)	193 (58,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	81 (49,4)	96 (57,8)	177 (53,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	87 (53,0)	86 (51,8)	173 (52,4)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	80 (48,8)	78 (47,0)	158 (47,9)
Erkrankungen des Nervensystems	72 (43,9)	68 (41,0)	140 (42,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	62 (37,8)	72 (43,4)	134 (40,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	59 (36,0)	65 (39,2)	124 (37,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53 (32,3)	56 (33,7)	109 (33,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	53 (32,3)	47 (28,3)	100 (30,3)
Augenerkrankungen	56 (34,1)	42 (25,3)	98 (29,7)
Psychiatrische Erkrankungen	43 (26,2)	52 (31,3)	95 (28,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	47 (28,7)	46 (27,7)	93 (28,2)
Untersuchungen	42 (25,6)	46 (27,7)	88 (26,7)
Soziale Umstände	43 (26,2)	41 (24,7)	84 (25,5)
Herzkrankungen	35 (21,3)	41 (24,7)	76 (23,0)
Endokrine Erkrankungen	34 (20,7)	32 (19,3)	66 (20,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	24 (14,6)	36 (21,7)	60 (18,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	31 (18,9)	24 (14,5)	55 (16,7)

SOC	Prednison ^a (N = 164) n (%)	Avacopan ^a (N = 166) n (%)	Insgesamt ^a (N = 330) n (%)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34 (20,7)	16 (9,6)	50 (15,2)
Erkrankungen des Immunsystems	31 (18,9)	16 (9,6)	47 (14,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (7,3)	12 (7,2)	24 (7,3)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	7 (4,3)	9 (5,4)	16 (4,8)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (0,6)

N: Patientenzahl der ITT-Population, n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; SOC: Systemorganklasse

^a mit Begleitmedikation (i.v. Cyclophosphamid, orales Cyclophosphamid, Rituximab, Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil (bei Unverträglichkeit von Azathioprin).

In der Tabelle 4-35 wird die spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten der ADVOCATE-Studie nach den Systemorganklassen aufgeführt.

Vor Studienbeginn litten 110/164 Patienten (67,1 %) der Prednison-Gruppe und 104/166 Patienten (62,7 %) der Avacopan-Gruppe unter Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums. Gefäßerkrankungen wurden bei 110/164 Patienten (61,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 104/166 Patienten (62,7 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen kamen bei 95/164 Patienten (57,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 100/166 Patienten (60,2 %) der Avacopan-Gruppe vor. Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden bei 92/164 Patienten (56,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 101/166 Patienten (60,8 %) der Avacopan-Gruppe in ihrer Krankheitsgeschichte aufgeführt. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden bei 81/164 Patienten (49,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 96/166 Patienten (57,8 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert. Infektionen und parasitäre Erkrankungen kamen bei 87/164 Patienten (53,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 86/166 Patienten (51,8 %) der Avacopan-Gruppe vor, gefolgt von chirurgischen und medizinischen Eingriffen, die bei 80/164 Patienten (48,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 78/166 Patienten (47,0 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet wurden. Erkrankungen des Nervensystems bzw. des Gastrointestinaltrakts wurden bei 72/164 Patienten (43,9 %) bzw. bei 62/164 Patienten (37,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 68/166 Patienten (41,0 %) bzw. bei 72/166 Patienten (43,4 %) der Avacopan-Gruppe in ihrer Krankheitsgeschichte aufgeführt. 59/164 Patienten (36,0 %) der Prednison-Gruppe und 65/166 Patienten (39,2 %) der Avacopan-Gruppe berichteten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort kamen bei 53/164 Patienten (32,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 56/166 Patienten (33,7 %) der Avacopan-Gruppe vor. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden bei 53/164 Patienten (32,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 47/166 Patienten (28,3 %) der Avacopan-Gruppe aufgeführt. 56/164 Patienten (34,1 %) der Prednison-Gruppe und 42/166

Patienten (25,3 %) der Avacopan-Gruppe litten unter Augenerkrankungen. Psychiatrische Erkrankungen kamen bei 43/164 Patienten (26,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 52/166 Patienten (31,3 %) der Avacopan-Gruppe vor. Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths wurden bei 47/164 Patienten (26,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 46/166 Patienten (27,7 %) der Avacopan-Gruppe registriert. 42/164 Patienten (25,6 %) der Prednison-Gruppe und 46/166 Patienten (27,7 %) der Avacopan-Gruppe hatten in ihrer Krankheitsgeschichte eine Untersuchung. Bei 43/164 Patienten (26,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 41/166 Patienten (24,7 %) der Avacopan-Gruppe wurden soziale Umstände aufgeführt. Herzerkrankungen kamen bei 35/164 Patienten (21,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 41/166 Patienten (24,7 %) der Avacopan-Gruppe vor. Endokrine Erkrankungen wurden bei 34/164 Patienten (20,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 32/166 Patienten (19,3 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust betrafen 24/164 Patienten (14,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 36/166 Patienten (21,7 %) der Avacopan-Gruppe. Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden bei 31/164 Patienten (18,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 24/166 Patienten (14,5 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert. Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen wurden bei 34/164 Patienten (20,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. 31/164 Patienten (18,9 %) der Prednison-Gruppe und 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe litten unter Erkrankungen des Immunsystems sowie 12/164 Patienten (7,3 %) der Prednison-Gruppe und 12/166 Patienten (7,2 %) der Avacopan-Gruppe unter Leber- und Gallenerkrankungen. Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen wurden bei 7/164 Patienten (4,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/166 Patienten (5,4 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. Zudem gab in der Prednison-Gruppe 2/164 Patienten (1,2 %), die eine Krankheitsgeschichte in der SOC Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen vorwiesen.

Vergleicht man die Krankheitsgeschichte der Patienten der Prednison-Gruppe mit denen der Avacopan-Gruppe, so sind bei den Systemorganklassen keine großen Unterschiede festzustellen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ADVOCATE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLEAR	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotenzials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf der in Anhang 4-F dargestellten Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Bei der ADVOCATE-Studie und bei der CLEAR-Studie handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelblinde Studien. Randomisierung und Verblindung wurden mittels IRT System in der ADVOCATE-Studie und mittels IVRS/IWRS in der CLEAR-Studie durchgeführt. Dabei wurde ein Minimalisierungs-Algorithmus genutzt. Patienten, behandelnde Personen sowie die Sponsoren der Studie und sonstiges Studien-Personal waren verblindet. Der Randomisierungscode war diesen Personen unbekannt. Von der Verblindung ausgenommen war das Laborpersonal; Ergebnisse und Daten, die die Verblindung potenziell gefährden könnten, wurden allerdings keiner der verblindeten Gruppen zugänglich gemacht. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Ein potenziell verzerrender Faktor könnte durch individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes für Cyclophosphamid oder Rituximab entstehen. Abschließend wird das Verzerrungspotential beider Studien als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ADVOCATE-Studie	CLEAR-Studie
Mortalität	-	-	-	-
Morbidität	Therapieansprechen	BVAS	X	X
	Anhaltende Remission	BVAS	X	-
	Frühe Remission	BVAS	X	-
	Rezidive		X	-
	GTI	Worsening und Improvement Score	X	-
	Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden		X	X
	Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis		X	X
	Nierenfunktion	eGFR	X	X
	Albuminurie	UACR	X	X
	Entzündungsaktivität der Niere	MCP-1	X	X
	Organschäden	VDI	X	X
	ANCA-Status		X	X
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EQ-5D-5L (VAS- und Index-Wert)	X	X
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Allgemeine Lebensqualität	SF-36	X	X
Allgemeine Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	UE	X	X
		SUE	X	X
		UE nach Kausalität	X	X

4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Therapieansprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Therapieansprechen

Studie	Operationalisierung
Studientübergreifend	<p>Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)</p> <p>Da sich die Auswirkungen der ANCA-assoziierten Vaskulitis als multiple Symptome äußern können, wurde mit dem „Birmingham Vasculitis Activity Score“ (BVAS) ein Test entwickelt, um die AAV-spezifische Symptomatik abzubilden (10). In der vorliegenden Studie wurde er in seiner dritten, aktuellen Version eingesetzt (BVAS v3) (11). Der BVAS ist eine für systemische Vaskulitis validierte Skala, die gezielt Vaskulitis-spezifische Symptome erhebt, die auf aktive Vaskulitis zurückgeführt werden können (11, 13-16). Der Krankheitszustand der Patienten äußert sich in einem sehr heterogenen klinischen Bild. Erhoben wird die Krankheitsaktivität deswegen anhand von 56 Items, gruppiert in 10 Körpersysteme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allgemeinsymptome - Haut - Schleimhäute & Augen - HNO - Thorax - kardiovaskuläre Symptome - Abdomen - Niere - Nervensystem - Andere <p>Für diese 10 Körpersysteme ergibt sich jeweils ein Subscore. Der bewertende Arzt kann hierbei einzeln eine Aussage über die Aktivität jedes einzelnen Symptoms machen. Die Items vergeben gewichtete Punkte für die Befunde. Die durch Vaskulitis hervorgerufenen Items werden zum BVAS-Score zusammengezählt, die Summe spiegelt die Krankheitsaktivität wider. Ein Gesamt-Score von 0 bedeutet perfekte Gesundheit, höhere Werte zeigen eine steigende Morbidität an.</p>
ADVOCATE	<p>Therapieansprechen</p> <p>Zur Ermittlung des Therapieansprechens wurde der BVAS zu Studienwoche 26 bei der ITT-</p>

Population erhoben. Therapiesprechen war definiert als Remission der Erkrankung auf der Basis einer BVAS-Bewertung im Gesamtscore von null Punkten und der Tatsache, dass keine Glukokortikoid-Behandlung zur Behandlung von AAV während des 4-Wochen-Zeitraums vor und einschließlich der Woche 26 erfolgte.

Patienten, die niedrig dosierte orale Glukokortikoide (≤ 10 mg/Tag) zur Behandlung einer Nebenniereninsuffizienz erhalten haben, wurden für die Bewertung als Responder eingestuft, wenn alle anderen Voraussetzungen für ein Ansprechen erfüllt sind. Lagen Daten von Patienten nicht vor, wurden diese Patienten eingestuft als Patienten, die das Therapieansprechen nicht erreichten.

Für die Prednison- und für die Avacopan-Gruppe wurden die Anzahl der Patienten und die Anzahl prozentual bezogen auf die gesamte Population der entsprechenden Gruppe angegeben, die das Therapieansprechen zu Studienwoche 26 erreichten. Außerdem wurde die Behandlungsdifferenz zwischen beiden Gruppen prozentual berechnet und die zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalle für die Differenz der Anteile (Avacopan minus Prednison) ermittelt. Die Berechnung der Konfidenzintervalle beruht auf der Clopper-Pearson Methode. Sowohl für den Nicht-Unterlegenheits- als auch für den Überlegenheitstests werden die 1-seitigen p-Werte dargestellt. Sie werden mit dem 1-seitigen Typ-I-Fehler von 0,025 für statistische Signifikanz verglichen. Folgende Hypothesen zur p-Wert Berechnung wurden herangezogen:

- Die Nicht-Unterlegenheits-Nullhypothese (H10) lautet, dass die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe unterlegen ist, wenn man die Remissionsrate basierend auf dem BVAS-Gesamtscore in Woche 26 vergleicht.
- Die Nicht-Unterlegenheits-Alternativhypothese (H11) lautet, dass die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe beim Vergleich der Remissionsrate in Woche 26 nicht unterlegen ist.
- Die Überlegenheits-Nullhypothese (H20) lautet, dass sich die Avacopan-Gruppe nicht von der Prednison-Gruppe unterscheidet, wenn man die Remissionsrate in Woche 26 vergleicht.
- Die alternative Hypothese der Überlegenheit (H21) besagt, dass sich die Avacopan-Gruppe von der Prednison-Gruppe unterscheidet, wenn man die Remissionsrate in Woche 26 vergleicht.

Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als -0,20 ist (d.h. $p < 0,05$ für den Nicht-Unterlegenheits-Test) und die Remissionsrate der Avacopan-Gruppe in Woche 26 mindestens 40 % beträgt, wird die Avacopan-Gruppe als nicht unterlegen gegenüber der Prednison-Gruppe erachtet. Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als 0,0 ist (d. h. $p < 0,05$ für den Überlegenheitstest), wird die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe als überlegen angesehen. Die Primäranalysen sind um die potenziellen Störfaktoren aus den Stratifikationsvariablen, die bei der Randomisierung verwendet wurden, bereinigt. Hierzu zählen die Faktoren AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).

Sensitivitätsanalysen

Die erste Sensitivitätsanalyse basiert auf der unstratifizierten Analyse, die das Therapieansprechen wie oben beschrieben für die ITT-Population ermittelt. Für die unstratifizierte Analyse wurde die Wald-Konfidenzgrenzen für den Unterschied herangezogen. Die zweite Sensitivitätsanalyse basiert auf der stratifizierten Analyse und schließt die Patienten aus, die eine hohe Dosis nicht-studienbegleitender Glukokortikoiden innerhalb der ersten 26 Wochen der Studie von mehr als 1460 mg Prednisonäquivalent verabreicht bekommen haben.

Darüber hinaus werden die Ergebnisse des Therapieansprechens in Abhängigkeit der Stratifizierungsvariablen wie AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)) dargestellt. Zweiseitige 95% Konfidenzintervalle werden für die Differenz Avacopan minus Prednison werden unter Verwendung der Wald-Methode

	<p>ermittelt.</p> <p>Post hoc Analysen</p> <p>Die Schätzungen der Behandlungseffekte werden anhand der Odds Ratio (OR), der Risk Ratio (RR) und der Risk Difference (RD) unter Verwendung von SAS PROC FREQ mit einer Kontinuitätskorrektur von +0,5 dargestellt (siehe SAS-Dokumentation zu OR, RR und RD, Wald Modified Confidence Limits) (97, 98). Die p-Werte sind zweiseitig und werden aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet, der ebenfalls um die Kontinuitätskorrektur bereinigt wird. Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten. Alle Schätzungen werden mit 95%igen Konfidenzintervallen angegeben. Die Subgruppenanalysen werden auf die gleiche Weise durchgeführt.</p>
CLEAR	<p>Der BVAS wurde zu verschiedenen Zeitpunkten in der Studie erhoben (während des Screenings sowie an den Studientagen 1, 29, 85, 113 und 169). Die Daten wurden zu den jeweiligen Studientagen jeweils vor Einnahme der Studienmedikation erfasst. Es wird eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse gezeigt, wobei die Patienten aller drei Studienphasen der CLEAR-Studie ihrer Medikation nach zusammengefasst werden. In der Gruppe A befinden sich die Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison (60 mg) verabreicht bekommen haben. Zur Gruppe B zählen die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (20 mg). Die Gruppe C beinhaltet alle Patienten mit Avacopan und Prednison-Placebo. Die Patienten wurden zusätzlich mit Cyclophosphamid (Studienphasen 1 bis 3) oder Rituximab (Studienphase 3) behandelt.</p> <p>Therapieansprechen</p> <p>Das Therapieansprechen wurde definiert als ein um mindestens 50 % verringerter BVAS-Wert im Vergleich zur Baseline. Zudem durfte der Patient keine Verschlechterung in jeglichem Körpersystem-Subscore aufweisen. Eine alternative Definition des Therapieansprechens basierte auf der Reduktion des BVAS auf Null.</p> <p>Beide Definitionen des Therapieansprechens werden zu den Studientagen 85 und 169 dargestellt. In beiden Fällen wird die Anzahl der Patienten angegeben, die zu diesen Zeitpunkten das Therapieansprechen erreichten. Diese Angabe erfolgt numerisch und als prozentualer Anteil bezogen auf die gesamte Population der entsprechenden Gruppe. Darüber hinaus wird der prozentuale Unterschied zwischen der entsprechenden Gruppe A bzw. C im Vergleich zu Avacopan-Placebo (Gruppe B) inklusive Konfidenzintervall und p-Wert aufgeführt.</p> <p>Wenn die untere Schranke des 1-seitigen 95 %-Konfidenzintervalls für die Differenz (Avacopan minus Kontrollgruppe) größer als -0,20 ist, wird die jeweilige Avacopan-Gruppe als nicht unterlegen gegenüber der Placebo-Gruppe angesehen. Wenn die untere Schranke größer als 0,0 ist, wird die jeweilige Avacopan-Gruppe als der Placebo-Gruppe beim Erreichen des Therapieansprechens überlegen angesehen. Zum Zweck der Datendarstellung werden die 2-seitigen 90 %-Konfidenzintervalle dargestellt, da die untere Grenze des 1-seitigen 95 %-Konfidenzintervalls identisch mit der unteren Grenze des 2-seitigen 90 %-Konfidenzintervalls ist. Die p-Werte aus den Hypothesentests der Nicht-Unterlegenheit ($H_1: p_1 - p_2 > -0,2$) und Überlegenheit ($H_1: p_1 - p_2 > 0$) werden ebenfalls angezeigt.</p> <p>Wenn das Ergebnis von Tag 85 bzw. Tag 169 fehlte, wurde das letzte Ergebnis nach der Randomisierung bzw. nach Tag 85 verwendet, es sei denn, der Patient hatte eine Verschlimmerung der AAV und benötigte eine Notfallbehandlung. Im letzteren Fall würde der Patient als Non-Responder betrachtet werden.</p> <p>MMRM- und Sensitivitätsanalyse (ANCOVA)</p> <p>Außerdem werden die BVAS-Werte zur Baseline, Studientag 85 und 169 berichtet. Sie werden in einer deskriptiven Analyse mit den Differenzen der Werte zur Baseline dargestellt (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum). Zudem wurden zwei weiterführende Analysen zum Gruppenvergleich durchgeführt, in denen die</p>

Differenzen der Werte im Zeitverlauf innerhalb der Gruppen zwischen den verschiedenen Gruppen als absolute und relative (prozentuale) Änderungen verglichen wurden. In einer MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate. Als Sensitivitätsanalyse wurde zudem eine ANCOVA durchgeführt. Darin wurden die Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate genutzt. In beiden Analysen wurde der LS-Mittelwert der Differenz zwischen den Veränderungen zur Baseline in den verschiedenen Gruppen errechnet und gemeinsam mit dem 95 %-igen Konfidenzintervall und dem p-Wert berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLEAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ADVOCATE und CLEAR handelt es sich um doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien. Der Endpunkt Therapieansprechen wurde mit Hilfe des etablierten BVAS erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-40: Remission gemessen am BVAS zu Studienwoche 26 bei Patienten der ADVOCATE-Studie

	Stratifizierte Analyse ^a		Unstratifizierte Analyse		Sensitivitätsanalyse ^c	
	Prednison ^b	Avacopan ^b	Prednison ^b	Avacopan ^b	Prednison ^b	Avacopan ^b
N	164	166	164	166	139	132
n (%)	115 (70,1)	120 (72,3)	115 (70,1)	120 (72,3)	113 (81,3)	110 (83,3)
95 %-KI	62,5; 77,0	64,8; 78,9	62,5; 77,0	64,8; 78,9	73,8; 87,4	75,9; 89,3
Unterschied (%)	2,2		2,2		2	
p-Wert (non-Inferiorität)	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
p-Wert (Superiorität)	0,2387		0,3318		0,2128	
OR	-		1,1106		1,1466	
OR 95 %-KI	-		0,6909; 1,7854		0,6169; 2,1314	
RR	-		1,0308		1,0250	
RR 95 %-KI	-		0,8990; 1,1819		0,9183; 1,1441	
RD	-		0,0217		0,0204	
RD 95 %-KI	-		-0,0821; 0,1254		-0,0778; 0,1186	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio</p> <p>^a Die Stratifizierungsfaktoren beruhen auf den Variablen, die zur Randomisierung herangezogen wurden. Es handelt sich um den AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), den AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).</p> <p>^b Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^c Bei dieser Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten, die innerhalb der ersten 26 Wochen der Studie mehr als 1460 mg Prednisonäquivalent einnahmen, aus der Analyse ausgeschlossen.</p>						

In der Tabelle 4-40 ist das Therapieansprechen der Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie in Studienwoche 26 dargestellt. Das Therapieansprechen war definiert als Remission der Erkrankung auf Basis einer BVAS-Bewertung, die im Gesamtscore bei null Punkten liegen musste. Darüber hinaus durfte zur Behandlung von AAV während des 4-

Wochen-Zeitraums vor und einschließlich der Woche 26 keine Glukokortikoid-Behandlung erfolgen.

Zum einen wurde eine stratifizierte Analyse zur Ermittlung des Therapieansprechens durchgeführt, die auf den Variablen zur Randomisierung beruhte: AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), den AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)). Zum anderen wurden die Daten der unstratifizierten Analyse erhoben. In einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten ausgeschlossen, die innerhalb der ersten 26 Wochen der Studie mehr als 1460 mg Prednisonäquivalent einnahmen.

In der stratifizierten und unstratifizierten Analyse erreichten 115/164 Patienten (70,1 %) der Prednison-Gruppe zu Studienwoche 26 eine Remission. In der Avacopan-Gruppe wurde bei 120/166 Patienten (72,3 %) eine Remission beobachtet. Das Therapieansprechen war somit zwischen beiden Behandlungsarmen bei einem Behandlungsunterschied von 2,2 % vergleichbar. Avacopan war Prednison statistisch nicht unterlegen ($p_{\text{inf}} < 0,0001$).

Bei der Sensitivitätsanalyse fiel der Anteil an Patienten, die eine Therapieansprechen zu Woche 26 zeigten, höher aus. In der Prednison-Gruppe wurde bei 119/139 Patienten (81,3 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 110/132 Patienten (83,3 %) eine Remission erreicht. Hinsichtlich der Wirksamkeit auf das Therapieansprechen war Avacopan Prednison statistisch nicht unterlegen ($p_{\text{inf}} < 0,0001$).

Tabelle 4-41: Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren mit Remission in Woche 26 in der ADVOCATE-Studie

	Prednison ^a	Avacopan ^a
Begleitmedikation Rituximab		
N	107	107
n (%)	81 (75,7)	83 (77,6)
95 %-KI	66,5; 83,5	68,5; 85,1
Unterschied (%)	1,9	
95 %-KI	-9,5; 13,2	
p-Wert	0,8717	
OR	1,1082	
OR 95 %-KI	0,5911; 2,0774	
RR	1,0245	
RR 95 %-KI	0,8843; 1,1870	
RD	0,0187	
RD 95 %-KI	-0,1040; 0,1414	
Begleitmedikation Cyclophosphamid		

	Prednison^a	Avacopan^a
N	57	59
n (%)	34 (59,6)	37 (62,7)
95 %-KI	45,8; 72,4	49,1; 75,0
Unterschied (%)	3,1	
95 %-KI	-14,7; 20,8	
p-Wert	0,8825	
OR	1,1353	
OR 95 %-KI	0,5415 2,3801	
RR	1,0504	
RR 95 %-KI	0,7883; 1,3997	
RD	0,0306	
RD 95 %-KI	-0,1640; 0,2252	
PR3 ANCA		
N	70	72
n (%)	50 (71,4)	51 (70,8)
95 %-KI	59,4; 81,6	58,9; 81,0
Unterschied (%)	-0,6	
95 %-KI	-15,5; 14,3	
p-Wert	1,0000	
OR	0,9724	
OR 95 %-KI	0,4739; 1,9953	
RR	0,9917	
RR 95 %-KI	0,8056; 1,2207	
RD	-0,0060	
RD 95 %-KI	-0,1691; 0,1572	
MPO ANCA		
N	94	94
n (%)	65 (69,1)	69 (73,4)
95 %-KI	58,8; 78,3	63,3; 82,0
Unterschied (%)	4,3	
95 %-KI	-8,7; 17,2	
p-Wert	0,6287	
OR	1,2275	
OR 95 %-KI	0,6549; 2,3009	
RR	1,0611	
RR 95 %-KI	0,8857; 1,2711	

	Prednison^a	Avacopan^a
RD	0,0426	
RD 95 %-KI	-0,0973; 0,1824	
AAV neu diagnostiziert		
N	114	115
n (%)	76 (66,7)	76 (66,1)
95 %-KI	57,2; 75,2	56,7; 74,7
Unterschied (%)	-0,6	
95 %-KI	-12,8; 11,7	
p-Wert	1,0000	
OR	0,9747	
OR 95 %-KI	0,5649; 1,6816	
RR	0,9913	
RR 95 %-KI	0,8253; 1,1908	
RD	-0,0058	
RD 95 %-KI	-0,1369; 0,1253	
AAV Rezidiv		
N	50	51
n (%)	39 (78,0)	44 (86,3)
95 %-KI	64,0; 88,5	73,7; 94,3
Unterschied (%)	8,3	
95 %-KI	-6,6; 23,1	
p-Wert	0,4086	
OR	1,7274	
OR 95 %-KI	0,6262; 4,7656	
RR	1,1047	
RR 95 %-KI	0,9214; 1,3245	
RD	0,0827	
RD 95 %-KI	-0,0857; 0,2512	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p>		

In der Tabelle 4-41 ist der Anteil an Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie nach den Stratifizierungsfaktoren Begleitmedikation (Rituximab oder Cyclophosphamid),

AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV) aufgeführt, die eine Remission zu Studienwoche 26 erlebten.

Bei der Begleitmedikation Rituximab wurde bei 81/107 Patienten (75,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 83/107 Patienten (77,6 %) der Avacopan-Gruppe eine Remission erreicht. Bei der Begleitmedikation Cyclophosphamid fiel der Anteil an Patienten, die eine Remission zu Woche 26 vorwiesen, geringer aus. In der Prednison-Gruppe waren es 34/57 Patienten (59,6 %) und in der Avacopan-Gruppe 37/59 Patienten (62,7 %).

Der AAV Typ scheint keinen Einfluss auf das Therapieansprechen zu haben. Der Anteil an Patienten, die zu Woche 26 eine Remission vorwiesen, war zwischen PR3-ANCA und MPO-ANCA vergleichbar. In der Prednison-Gruppe wurden 50/70 PR3-Patienten (71,4 %) und 65/94 MPO-Patienten (69,1 %) mit einer Remission dokumentiert, in der Avacopan-Gruppe waren es 51/72 PR3-Patienten (70,8 %) und 69/94 MPO-Patienten (73,4 %).

Ob Patienten mit neuer AAV Diagnose oder mit einem Rezidiv behandelt wurden, führte zu einem unterschiedlichen Ausmaß des Therapieansprechens. Bei neuer Diagnose von AAV erreichten 76/114 Patienten (66,7 %) der Prednison-Gruppe und 76/115 Patienten (66,1 %) der Avacopan-Gruppe eine Remission. Patienten mit einem Rezidiv sprachen besser auf die Therapie an. Hier betrug der Anteil an Patienten mit einer Remission in der Prednison-Gruppe 39/50 Patienten (78,0 %) und in der Avacopan-Gruppe 44/51 Patienten (86,3 %).

CLEAR-Studie

Tabelle 4-42: Therapieansprechen gemessen am BVAS in der CLEAR-Studie – Responderanalyse

Gruppe	Reduktion BVAS um 50 % ^a			Erreichen des BVAS von Null ^b		
	A (N = 20)	B (N = 22)	C (N = 21)	A (N = 20)	B (N = 22)	C (N = 21)
Tag 85						
n (%)	14 (70)	19 (86,4)	17 (81)	8 (40)	10 (45,5)	7 (33,3)
Unterschied in Prozent versus Gruppe A	-	16,4	11,0	-	5,5	-6,7
90 %-KI	-	-4,3; 37,1	-11,0; 32,9	-	-19,6; 30,5	-31,4; 18,1
p-Wert (non-Inferiorität)	-	0,0019	0,0102	-	0,0476	0,1875
p-Wert (Superiorität)	-	0,0969	0,2061	-	0,3603	0,6713
Tag 169^c						
n (%)	16 (80,0)	17 (77,3)	15 (71,4)	14 (70,0)	15 (68,2)	11 (52,4)
Unterschied in Prozent versus Gruppe A	-	-2,7	-8,6	-	-1,8	-17,6
90 %-KI	-	-23,5; 18,1	-30,5; 13,3	-	-25,3; 21,7	-42,2; 7,0
p-Wert (non-Inferiorität)	-	0,0859	0,1953	-	0,1013	0,4368
p-Wert (Superiorität)	-	0,5854	0,7402	-	0,5507	0,8806
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score						
Das Therapieansprechen ist definiert als:						
^a Das Erreichen einer 50-prozentigen Reduktion des BVAS im Vergleich zum Ausgangswert und keine Verschlechterung in irgendeiner Komponente des Körpersystems						
^b Das Erreichen eines BVAS von 0.						
^c Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.						
Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)						
Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)						
Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo						

In der Tabelle 4-42 ist das Therapieansprechen der ITT-Population der CLEAR-Studie dargestellt. Das Therapieansprechen wird auf zwei verschiedene Arten definiert: a) dem Erreichen einer 50-prozentigen Reduktion des BVAS im Vergleich zum Ausgangswert und

keine Verschlechterung in irgendeiner Komponente des Körpersystems; und b) der Reduktion des BVAS auf einen Gesamtscore von Null. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse werden die Patienten der Studienphasen 1 bis 3 ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C gezeigt.

An Studientag 85 zeigten in der Gruppe A (Avacopan-Placebo) 14/20 Patienten (70 %) eine Reduktion des BVAS um 50 % im Vergleich zur Baseline und 8/20 Patienten (40 %) erreichten einen BVAS von Null. In der Gruppe B (Avacopan und niedrig dosiertes Prednison) wurde eine Reduktion des BVAS um 50 % bei 19/22 Patienten (86,4 %) und ein BVAS von Null bei 10/22 Patienten (45,5 %) beobachtet. 17/21 Patienten (81 %) bzw. 7/21 Patienten (33,3 %) der Gruppe C (Avacopan und Prednison-Placebo) erreichten eine Reduktion des BVAS um 50 % bzw. einen BVAS von Null. Im Vergleich zu Gruppe A war der prozentuale Unterschied der BVAS-Reduktion um 50 % sowohl bei der Gruppe B mit 16,4 % (90 %-KI = [-4,3; 37,1]; $p_{\text{non-Inferiorität}} = 0,0019$) und bei der Gruppe C mit 11 % (90 %-KI = [-11,0; 32,9]; $p_{\text{non-Inferiorität}} = 0,0102$) statistisch signifikant. Das Erreichen eines BVAS von Null war bei den Gruppen B und C im Vergleich zu Gruppe A mit einem Unterschied von 5,5 % (90 %-KI = [-19,6; 30,5]; $p_{\text{non-Inferiorität}} = 0,0476$) bzw. -6,7 % (90 %-KI = [-31,4; 18,1]; $p_{\text{non-Inferiorität}} = 0,1875$) nicht signifikant unterschiedlich.

In der Nachbeobachtungsphase der Studie an Tag 169 erreichten 16/20 Patienten (80 %), die mit Avacopan-Placebo behandelt wurden (Gruppe A), eine Reduktion des BVAS um 50 %. Dies traf auf 17/22 Patienten (77,3 %) der Gruppe B zu, was einem prozentualen Unterschied von -2,7 % im Vergleich zu Gruppe A entsprach. In der Gruppe C wurde bei 15/21 Patienten (71,4 %) eine BVAS Reduktion um 50 % beobachtet, was einem Unterschied von -8,6 % im Vergleich zu Gruppe A entsprach. Das Erreichen des BVAS von Null wurde in der Gruppe A bei 14/20 Patienten (70 %), in der Gruppe B bei 15/22 Patienten (68,2 %) und in der Gruppe C bei 11/21 Patienten (52,4 %) berichtet. Der prozentuale Unterschied zu Gruppe A betrug für die Gruppe B -1,8 % und für die Gruppe C -17,6 %. Alle berichteten Unterschiede des Therapieansprechens waren in der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 zwischen Gruppe B bzw. C im Vergleich zu Gruppe A nicht statistisch signifikant.

Insgesamt war das Therapieansprechen der Patienten während der Studienphase stärker ausgeprägt als während der Nachbeobachtungsphase. Hierbei wurde von den Patienten eher eine Reduktion des BVAS um 50 % erreicht als ein BVAS Wert von Null. Das höchste Therapieansprechen wurde bei den Patienten beobachtet, die mit Avacopan und niedriger Dosis Prednison behandelt wurden. Das niedrigste Therapieansprechen bis zu Studientag 85 wurde unter der Behandlung mit Avacopan-Placebo mit hoher Glukokortikoid-Dosis erzielt. Somit war unter der Behandlung mit Avacopan das Therapieansprechen besser als unter der Behandlung mit Prednison.

Tabelle 4-43: Änderung des BVAS im Vergleich zur Baseline in der CLEAR-Studie – MMRM-Analyse und Sensitivitätsanalyse

	A (N = 20)	Prozentuale Änderung	B (N = 22)	Prozentuale Änderung	C (N = 21)	Prozentuale Änderung
Baseline^a						
n	20	-	22	-	21	-
MW	13,6	-	14,3	-	13,6	-
SD	6,08	-	5,98	-	6,46	-
Min	3	-	5	-	1	-
Median	13,5	-	13,0	-	13,0	-
Max	29	-	30	-	28	-
Tag 85						
n	19	19	20	20	19	19
MW	5,0	-56,45	2,6	-79,05	3,6	-73,01
SD	6,88	62,100	3,05	23,005	4,91	29,464
Min	0	-100,0	0	-100,0	0	-100,0
Median	2,0	-87,50	1,0	-91,67	2,0	-71,43
Max	22	100,0	10	-40,0	19	0,0
MMRM-Analyse						
p-Wert	-	-	-	0,1114	-	0,1893
LS-MW	-	-	-	-19,04	-	-15,91
95 %-KI	-	-	-	-42,53; 4,45	-	-39,75; 7,93
ANCOVA						
p-Wert	-	-	-	0,1264	-	0,2309
LS-MW	-	-	-	-21,13	-	-16,66
95 %-KI	-	-	-	-48,42; 6,17	-	-44,24; 10,92
Tag 169^b						
n	18	18	20	20	18	18
MW	1,8	-83,49	1,8	-86,50	1,9	-84,56
SD	3,03	25,697	3,93	31,566	3,60	28,766
Min	0	100,0	0	-100,0	0	100,0
Median	0,0	100,00	0,0	-100,00	0,0	100,00
Max	10	-25,0	13	8,3	12	-11,1
MMRM-Analyse						
p-Wert	-	-	-	0,9124	-	0,9340

LS-MW	-	-	-	1,33	-	1,03
95 %-KI	-	-	-	22,47; 25,13)	-	-23,38; 25,43
ANCOVA						
p-Wert	-	-	-	0,8382	-	0,9063
LS-MW	-	-	-	-1,96	-	-1,15
95 %-KI	-	-	-	-21,13; 17,21	-	-20,74; 18,43
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score</p> <p>^a Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>^b Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)</p> <p>Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)</p> <p>Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo</p>						

In der Tabelle 4-43 ist die Änderung des BVAS an Tag 85 und Tag 169 im Vergleich zur Baseline dargestellt. Die prozentuale Änderung ist außerdem in Abbildung 4-6 gezeigt. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C beschrieben. Zur Baseline lagen von 20/20 Patienten der Gruppe A, von 22/22 Patienten der Gruppe B und von 21/21 Patienten der Gruppe C BVAS-Daten vor. An Tag 85 wurden entsprechend die BVAS-Werte von 19/20 Patienten, 20/22 Patienten bzw. von 19/21 Patienten dokumentiert. In der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 sind die BVAS-Werte von 18/20 Gruppe A-Patienten, von 20/22 Gruppe B-Patienten und von 18/21 Gruppe C-Patienten bekannt.

Zur Baseline hatten die Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten (Gruppe A), einen durchschnittlichen BVAS-Wert von 13,6 Punkten (SD = 6,08). Zum Studientag 85 reduzierte sich der mittlere BVAS-Wert dieser Gruppe auf 5,0 Punkte (SD = 6,88) um mittlere -56,45 % (SD = 62,1). In der Nachbeobachtungszeit wurde für die Gruppe A ein mittlerer BVAS-Wert von 1,8 Punkten (SD = 3,03) erzielt, somit wurde eine mittlere Reduktion von -83,49 % (SD = 25,7) im Vergleich zur Baseline erreicht. In der Gruppe B (Avacopan und niedrig dosiertes Prednison) lag der durchschnittliche BVAS-Wert zur Baseline bei 14,3 Punkten (SD = 5,98). An Tag 85 wurde ein um mittlere -79,05 % (SD = 23,01) reduzierter BVAS-Wert von durchschnittlichen 2,6 Punkten (SD = 3,05) berichtet. In der Nachbeobachtungsphase zu Tag 169 wurde ein mittlerer BVAS-Wert von 1,8 Punkten (SD = 3,93) dokumentiert, was einer mittleren Reduktion von -86,5 % (SD = 31,57) entsprach. Zur Baseline wiesen die Patienten der Gruppe C, die mit Avacopan und Prednison-Placebo behandelt wurden, einen mittleren BVAS-Wert von 13,6 Punkten

(SD = 6,46) vor. Zu Tag 85 wurde eine durchschnittliche Reduktion von -73,01 % (SD = 29,46) auf einen mittleren BVAS-Wert von 3,6 Punkten (SD = 4,91) erreicht. Im Vergleich zur Baseline reduzierte sich der mittlere BVAS-Wert der Patienten der Gruppe C an Tag 169 um -84,56 % (SD = 28,77) auf 1,9 Punkte (SD = 3,6).

Eine MMRM-Analyse der beiden Gruppen B und C, in denen die Patienten mit Avacopan behandelt wurden, im Vergleich zu Gruppe A (Avacopan-Placebo) konnte für die Beobachtungszeitpunkte keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen, ein Ergebnis, das von der Sensitivitätsanalyse (ANCOVA) bestätigt wurde.

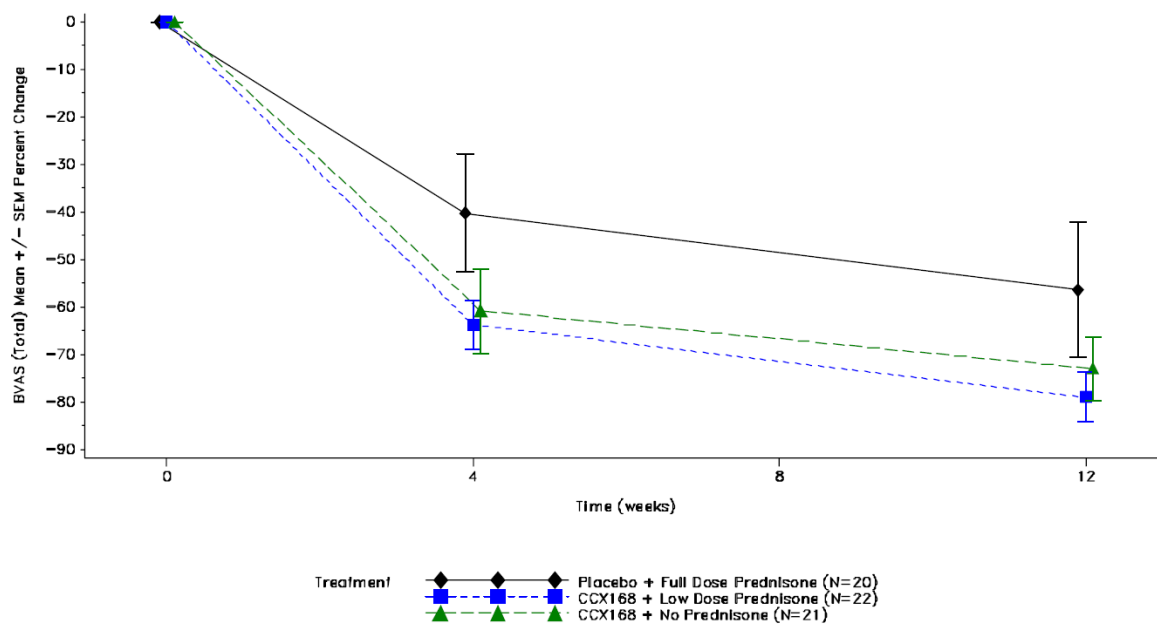


Abbildung 4-6: Prozentuale Änderung des BVAS im zeitlichen Verlauf in der CLEAR-Studie

Insgesamt zeigte sich bei allen Patienten, die mit Avacopan behandelt wurden (Gruppe B und C) eine numerisch größere mittlere Reduktion des BVAS-Wertes zu Tag 85 im Vergleich zu den Patienten, die mit Avacopan-Placebo (Gruppe A) behandelt wurden. In der Nachbeobachtungsphase, in der die Patienten nicht mehr mit Avacopan behandelt wurden, waren die BVAS-Werte und die mittlere Reduktion des BVAS im Vergleich zur Baseline zwischen den Gruppen vergleichbar. Dieses Ergebnis war auch bei der Responderanalyse (Tabelle 4-42) beobachtet worden. In der Nachbeobachtungsphase wurde der BVAS-Wert nicht so stark reduziert wie in der Studienphase.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Sowohl in der stratifizierten als auch in der unstratifizierten Analyse war das Therapieansprechen der Patienten der ADVOCATE-Studie in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit einer Remission zu Studienwoche 26 lag bei 115/164 Patienten (70,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 120/166 Patienten (72,3 %) der Avacopan-Gruppe. Avacopan war Prednison statistisch nicht unterlegen ($p_{\text{inf}} < 0,0001$). In der Sensitivitätsstudie, in der Patienten mit einer Dosis von mehr als 1460 mg Prednisonäquivalent ausgeschlossen wurden, wurden diese Ergebnisse bestätigt, wobei die Anzahl an Patienten mit einer Remission in beiden Behandlungsarmen höher lag.

In Abhängigkeit aller untersuchten Stratifizierungsfaktoren lag kein Unterschied zwischen Prednison und Avacopan hinsichtlich des Therapieansprechens vor. Die Anzahl der Patienten, die eine Remission zu Woche 26 erlebten, war zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar, es lagen keine signifikanten Unterschiede vor. Während der AAV Status PR3-ANCA bzw. MPO-ANCA ebenfalls zu vergleichbaren Ergebnissen führte, hatten die Begleitmedikation und der AAV Status auf das Ausmaß des Therapieansprechens einen Effekt: Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden (83/107 Avacopan Patienten bzw. 77,6 %), und Patienten mit einem Rezidiv (44/51 Avacopan Patienten bzw. 86,3 %) erreichten anteilig höher eine Remission als Patienten, die Cyclophosphamid erhielten (37/59 Avacopan Patienten bzw. 62,7 %), oder neu diagnostiziert waren (76/115 Avacopan Patienten bzw. 66,1 %).

In der CLEAR-Studie wurde das Therapieansprechen über zwei verschiedene Methoden bewertet. Im Vergleich zu Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison (Gruppe A: 14/20 Patienten (70 %)) wurden unter der Therapie mit Avacopan mehr Patienten ermittelt, deren BVAS sich im Vergleich zur Baseline um 50 % reduziert hatte (Gruppe B: 19/22 Patienten (86,4 %); Gruppe C: 17/21 Patienten (81 %)). Im Vergleich zu Gruppe A war der prozentuale Unterschied der BVAS-Reduktion um 50 % sowohl bei der Gruppe B mit 16,4 % (90 %-KI = [-4,3; 37,1]; $p_{\text{non-Inferiorität}} = 0,0019$) und bei der Gruppe C mit 11 % (90 %-KI = [-11,0; 32,9]; $p_{\text{non-Inferiorität}} = 0,0102$) statistisch signifikant. Generell erreichten die Patienten der CLEAR-Studie eher eine Reduktion des BVAS um 50 % als einen BVAS von Null. Bei dieser Betrachtung lagen zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. In der Responderanalyse reduzierte sich der BVAS-Wert im Schnitt an Studientag 85 im Vergleich zur Baseline in der Gruppe A bei 19/20 Patienten um -56,45 % (SD = 62,1), bei 20/22 Patienten der Gruppe B um -79,05 % (SD = 23,01) und bei von 19/21 Patienten der Gruppe C um -73,01 % (SD = 29,46). Sowohl eine MMRM- als auch eine Sensitivitätsanalyse (ANCOVA) konnten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede nachweisen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden durchgeführten RCT-Studien ADVOCATE und CLEAR sind aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten geeignet. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Endpunkte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten während der Studien erhoben wurden, sodass kein Vergleich der Studienergebnisse möglich ist.

4.3.1.3.1.2 Anhaltende Remission – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von anhaltender Remission

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend	<p>Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)</p> <p>Da sich die Auswirkungen der ANCA-assoziierten Vaskulitis als multiple Symptome äußern können, wurde mit dem „Birmingham Vasculitis Activity Score“ (BVAS) ein Test entwickelt, um die AAV-spezifische Symptomatik abzubilden (10). In der vorliegenden Studie wurde er in seiner dritten, aktuellen Version eingesetzt (BVAS v3) (11). Der BVAS ist eine für systemische Vaskulitis validierte Skala, die gezielt Vaskulitis-spezifische Symptome erhebt, die auf aktive Vaskulitis zurückgeführt werden können (11, 13-16). Der Krankheitszustand der Patienten äußert sich in einem sehr heterogenen klinischen Bild. Erhoben wird die Krankheitsaktivität deswegen anhand von 56 Items, gruppiert in 10 Körpersysteme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allgemeinsymptome - Haut - Schleimhäute & Augen - HNO - Thorax - kardiovaskuläre Symptome - Abdomen - Niere - Nervensystem - Andere <p>Für diese 10 Körpersysteme ergibt sich jeweils ein Subscore. Der bewertende Arzt kann hierbei einzeln eine Aussage über die Aktivität jedes einzelnen Symptoms machen. Die Items vergeben gewichtete Punkte für die Befunde. Die durch Vaskulitis hervorgerufenen Items werden zum BVAS-Score zusammengezählt, die Summe spiegelt die Krankheitsaktivität wider. Ein Gesamt-Score von 0 bedeutet perfekte Gesundheit, höhere Werte zeigen eine steigende Morbidität an.</p>
ADVOCATE	<p>Anhaltende Remission</p> <p>Zur Ermittlung der anhaltenden Remission wurde der BVAS zu Studienwoche 52 bei der ITT-Population erhoben. Der Anteil der Patienten, die eine anhaltende Krankheitsremission in Woche 52 erreichen, ist definiert als Remission in Woche 26 ohne Rückfall in Woche 52 (basierend auf einen BVAS-Gesamtscore von null Punkten und keine Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung von AAV innerhalb von vier Wochen vor Woche 26 und</p>

vor Woche 52).

Patienten mit fehlenden Daten in Woche 52 werden als Patienten für die ITT-Analyse eingestuft, die keine anhaltende Remission erreicht haben.

Für die Prednison- und für die Avacopan-Gruppe wurden die Anzahl der Patienten und die Anzahl prozentual bezogen auf die gesamte Population der entsprechenden Gruppe angegeben, die eine anhaltende Remission zu Studienwoche 52 erreichten. Darüber hinaus wird die Anzahl der Patienten aufgeführt, die sowohl zu Studienwoche 26 als auch 52 einen BVAS-Gesamtwert von null Punkten hatten. Die Behandlungsdifferenz zwischen beiden Gruppen wurde prozentual berechnet und die zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalle für die Differenz der Anteile (Avacopan minus Prednison) ermittelt. Die Berechnung der Konfidenzintervalle beruht auf der Clopper-Pearson Methode. Sowohl für den Nicht-Unterlegenheits- als auch für den Überlegenheitstests werden die 1-seitigen p-Werte dargestellt. Sie werden mit dem 1-seitigen Typ-I-Fehler von 0,025 für statistische Signifikanz verglichen. Folgende Hypothesen zur p-Wert Berechnung wurden herangezogen:

- Die Nicht-Unterlegenheits-Nullhypothese (H30) lautet, dass die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe unterlegen ist, wenn man die Rate der anhaltenden Remission basierend auf der Remission in Woche 26 ohne Rückfall bis Woche 52 betrachtet.
- Die Nicht-Unterlegenheits-Alternativhypothese (H31) lautet, dass die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe nicht unterlegen ist, wenn man die Rate der anhaltenden Remission basierend auf der Remission in Woche 26 ohne Rückfall bis Woche 52 heranzieht.
- Die Nullhypothese der Überlegenheit (H40) besagt, dass sich die Avacopan-Gruppe nicht von der Prednison-Gruppe unterscheidet, wenn man die Rate der anhaltenden Remission basierend auf der Remission in Woche 26 ohne Rückfall bis Woche 52 heranzieht.
- Die alternative Hypothese der Überlegenheit (H41) besagt, dass die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe überlegen ist, wenn man die Rate der anhaltenden Remission in Woche 26 ohne Rückfall mit Woche 52 betrachtet.

Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als -0,20 ist (d.h. $p < 0,05$ für den Nicht-Unterlegenheits-Test) und die Remissionsrate der Avacopan-Gruppe in Woche 26 mindestens 40 % beträgt, wird die Avacopan-Gruppe als nicht unterlegen gegenüber der Prednison-Gruppe erachtet. Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als 0,0 ist (d. h. $p < 0,05$ für den Überlegenheitstest), wird die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe als überlegen angesehen.

Die Primäranalysen sind um die potenziellen Störfaktoren aus den Stratifikationsvariablen, die bei der Randomisierung verwendet wurden, bereinigt. Hierzu zählen die Faktoren AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).

Sensitivitätsanalysen

Die erste Sensitivitätsanalyse basiert auf der unstratifizierten Analyse, die die anhaltende Remission wie oben beschrieben für die ITT-Population ermittelt. Für die unstratifizierte Analyse wurden die Wald-Konfidenzgrenzen für den Unterschied herangezogen. Die zweite Sensitivitätsanalyse basiert auf der stratifizierten Analyse und schließt die Patienten aus, die eine Dosis von 560 mg Prednisonäquivalent in Form nicht-studienbegleitender Glukokortikoide von Woche 26 bis Woche 52 bekommen haben.

Darüber hinaus werden die Ergebnisse der anhaltenden Remission in Abhängigkeit der Stratifizierungsvariablen wie AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)) dargestellt. Zweiseitige 95% Konfidenzintervalle werden für die Differenz Avacopan minus Prednison werden unter Verwendung der Wald-Methode ermittelt.

Post hoc Analysen

Die Schätzungen der Behandlungseffekte werden anhand der Odds Ratio (OR), der Risk Ratio (RR) und der Risk Difference (RD) unter Verwendung von SAS PROC FREQ mit einer Kontinuitätskorrektur von +0,5 dargestellt (siehe SAS-Dokumentation zu OR, RR und RD, Wald Modified Confidence Limits) (97, 98). Die p-Werte sind zweiseitig und werden aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet, der ebenfalls um die Kontinuitätskorrektur bereinigt wird. Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten. Alle Schätzungen werden mit 95%igen Konfidenzintervallen angegeben. Die Subgruppenanalysen werden auf die gleiche Weise durchgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für anhaltende Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt anhaltende Remission wurde mit Hilfe des etablierten BVAS erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt anhaltende Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-46: Anhaltende Remission gemessen am BVAS zu Studienwoche 52 bei Patienten der ADVOCATE-Studie

	Stratifizierte Analyse ^a		Unstratifizierte Analyse		Sensitivitätsanalyse ^b	
	Prednison ^c	Avacopan ^c	Prednison ^c	Avacopan ^c	Prednison ^c	Avacopan ^c
N	164	166	164	166	119	138
n (%)	90 (54,9)	109 (65,7)	90 (54,9)	109 (65,7)	86 (72,3)	104 (75,4)
95 %-KI	46,9; 62,6	57,9; 72,8	46,9; 62,6	57,9; 72,8	63,3; 80,1	67,3; 82,3
Unterschied (%)	10,8		10,8		3,1	
p-Wert (non-Inferiorität)	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
p-Wert (Superiorität)	0,0066		0,0220		0,1772	
OR	-		1,5677		1,1731	
OR 95 %-KI	-		1,0070; 2,4405		0,6739; 2,0419	
RR	-		1,1954		1,0424	
RR 95 %-KI	-		1,0021; 1,4260		0,9009; 1,2061	
RD	-		0,1078		0,0309	
RD 95 %-KI	-		-0,0032; 0,2189		-0,0848; 0,1466	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio</p> <p>^a Die Stratifizierungsfaktoren beruhen auf den Variablen, die zur Randomisierung herangezogen wurden. Es handelt sich um den AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), den AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).</p> <p>^b Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Ausschluss von Patienten mit nicht-Studienbegleitender Vergabe von Glukokortikoiden.</p> <p>^c Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p>						

In der Tabelle 4-46 werden die Ergebnisse zur anhaltenden Remission bei den Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie dargestellt. Eine anhaltende Remission lag vor, wenn die Patienten zu Woche 26 eine Remission erreicht und bis Woche 52 kein Rezidiv erlitten hatten. Die Bewertung der Remission beruhte dabei auf dem Erlangen eines BVAS-Gesamtscores von null Punkten. Außerdem durften die Patienten keine Glukokortikoide zur

Behandlung von AAV innerhalb von vier Wochen vor Woche 26 und vor Woche 52 eingenommen haben.

Zum einen wurde eine stratifizierte Analyse zur Ermittlung des Therapieansprechens durchgeführt, die auf den Variablen zur Randomisierung beruhte: AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), den AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)). Zum anderen wurden die Daten der unstratifizierten Analyse erhoben. In einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten ausgeschlossen, die innerhalb der ersten 26 Wochen der Studie mehr als 1460 mg Prednisonäquivalent einnahmen.

In der stratifizierten und unstratifizierten Analyse wurde bei 90/160 Patienten (54,9 %) der Prednison-Gruppe eine anhaltende Remission dokumentiert. In der Avacopan-Gruppe hingegen wurde bei einem höheren Anteil der Patienten eine anhaltende Remission berichtet, und zwar bei 109/166 Patienten (65,7 %). Der Behandlungsunterschied von 10,8 % war statistisch signifikant. Avacopan ist hinsichtlich der anhaltenden Remission Prednison statistisch signifikant überlegen (stratifizierte Analyse: $p_{\text{sup}} = 0,0066$; unstratifizierte Analyse: $RR = 1,194$; $RR\ 95\ \%-KI = [1,0021; 1,4260]$; $p_{\text{sup}} = 0,0220$).

Bei der Sensitivitätsanalyse wurden vergleichbar viele Patienten mit einer anhaltenden Remission in beiden Behandlungsarmen beobachtet. In der Prednison-Gruppe waren es 86/119 Patienten (72,3 %) und in der Avacopan-Gruppe 104/138 Patienten (75,4 %). Avacopan war Prednison statistisch nicht unterlegen ($p_{\text{inf}} < 0,0001$).

Tabelle 4-47: Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren mit Remission in Woche 52 in der ADVOCATE-Studie

	Prednison ^a	Avacopan ^a
Begleitmedikation Rituximab		
N	107	107
n (%)	60 (56,1)	76 (71,0)
95 %-KI	46,1; 65,7	61,5; 79,4
Unterschied (%)	15	
95 %-KI	2,2; 27,7	
p-Wert	0,0331	
OR	1,9067	
OR 95 %-KI	1,0863; 3,3468	
RR	1,2645	
RR 95 %-KI	1,0295; 1,5530	
RD	0,1495	
RD 95 %-KI	0,0128; 0,2863	

	Prednison^a	Avacopan^a
Begleitmedikation Cyclophosphamid		
N	57	59
n (%)	30 (52,6)	33 (55,9)
95 %-KI	39,0; 66,0	42,4; 68,8
Unterschied (%)	3,3	
95 %-KI	-14,8; 21,4	
p-Wert	0,8647	
OR	1,1398	
OR 95 %-KI	0,5522; 2,3528	
RR	1,0614	
RR 95 %-KI	0,7627; 1,4772	
RD	0,0330	
RD 95 %-KI	-0,1655; 0,2315	
PR3 ANCA		
N	70	72
n (%)	40 (57,1)	43 (59,7)
95 %-KI	44,7; 68,9	47,5; 71,1
Unterschied (%)	2,6	
95 %-KI	-13,6; 18,8	
p-Wert	0,8875	
OR	1,1105	
OR 95 %-KI	0,5723; 2,1546	
RR	1,0444	
RR 95 %-KI	0,7932; 1,3752	
RD	0,0258	
RD 95 %-KI	-0,1504; 0,2020	
MPO ANCA		
N	94	94
n (%)	50 (53,2)	66 (70,2)
95 %-KI	42,6; 63,6	59,9; 79,2
Unterschied (%)	17	
95 %-KI	3,3; 30,7	
p-Wert	0,0244	
OR	2,0561	
OR 95 %-KI	1,1332; 3,7307	
RR	1,3168	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a	Avacopan^a
RR 95 %-KI	1,0471; 1,6560	
RD	0,1702	
RD 95 %-KI	0,0227; 0,3177	
AAV neu diagnostiziert		
N	114	115
n (%)	66 (57,9)	70 (60,9)
95 %-KI	48,3; 67,1	51,3; 69,8
Unterschied (%)	3	
95 %-KI ^b	-9,7; 15,7	
p-Wert	0,7461	
OR	1,1301	
OR 95 %-KI	0,6683; 1,9108	
RR	1,0510	
RR 95 %-KI	0,8492; 1,3007	
RD	0,0297	
RD 95 %-KI	-0,1061; 0,1656	
AAV Rezidiv		
N	50	51
n (%)	24 (48,0)	39 (76,5)
95 %-KI	33,7; 62,6	62,5; 87,2
Unterschied (%)	28,5	
95 %-KI	10,4; 46,6	
p-Wert	0,0060	
OR	3,4180	
OR 95 %-KI	1,4749; 7,9207	
RR	1,5809	
RR 95 %-KI	1,1462; 2,1805	
RD	0,2847	
RD 95 %-KI	0,0840; 0,4854	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p>		

In der Tabelle 4-47 ist der Anteil an Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie nach den Stratifizierungsfaktoren Begleitmedikation (Rituximab oder Cyclophosphamid), AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV) aufgeführt, die eine anhaltende Remission zu Studienwoche 52 vorwiesen.

Bei der Begleitmedikation Rituximab wurde bei 60/107 Patienten (56,1 %) der Prednison-Gruppe eine anhaltende Remission nachgewiesen. In der Avacopan-Gruppe hingegen lag bei 76/107 Patienten (71,0 %) eine anhaltende Remission vor. Der Behandlungsunterschied von 15 % zugunsten Avacopans war statistisch signifikant (RR = 1,2645; RR 95 %-KI = [1,0925; 1,5530]; $p = 0,0331$). Bei der Begleitmedikation Cyclophosphamid waren weniger anhaltende Remissionen bei den Patienten eingetreten. In der Prednison-Gruppe zeigten 30/57 Patienten (52,6 %) und in der Avacopan-Gruppe 33/59 Patienten (55,9 %) eine anhaltende Remission. Somit war bei der Vergabe von Cyclophosphamid als Begleitmedikation die Wirksamkeit von Prednison und Avacopan vergleichbar.

40/70 PR3-Patienten (57,1 %) erreichten unter der Therapie mit Prednison eine anhaltende Remission. Dieser Anteil an Patienten war mit 43/72 PR3-Patienten (59,7 %) in der Avacopan-Gruppe vergleichbar. Bei MPO-Patienten wurde bei 50/94 Patienten (53,2 %) der Prednison-Gruppe eine anhaltende Remission beobachtet. Wurden MPO-Patienten mit Avacopan behandelt, so nahm der Anteil an Patienten mit einer anhaltenden Remission deutlich zu und lag bei 66/94 Patienten (70,2 %). Der Behandlungsunterschied von 17 % war bei den MPO-Patienten statistisch signifikant (RR = 1,3168; RR 95 %-KI = [1,0471; 1,6560]; $p = 0,0244$).

In Abhängigkeit des AAV Status konnte bei 66/114 Patienten (57,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 70/115 Patienten (60,9 %) der Avacopan-Gruppe mit neu diagnostizierter AAV eine anhaltende Remission berichtet werden. Patienten mit einem AAV Rezidiv, die mit Prednison behandelt wurden, wiesen deutlich seltener eine anhaltende Remission auf, und zwar nur 24/50 Patienten (48,0 %). In der Avacopan-Gruppe wiederum war bei 39/51 Patienten (76,5 %) mit einem AAV Rezidiv eine anhaltende Remission eingetreten. Der Behandlungsunterschied von 28,5 % war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 1,5809; RR 95 %-KI = [1,1462; 2,1805]; $p = 0,0060$). Somit haben insbesondere Patienten mit einem AAV Rezidiv von der Avacopan-Behandlung hinsichtlich der anhaltenden Remission profitiert.

Tabelle 4-48: Anteil an Patienten der ADVOCATE-Studie mit BVAS = 0 zu Studienwoche 26 und 52

	Prednison^a	Avacopan^a
N	164	166
n (%)	114 (69,5)	130 (78,3)
95 %-KI	61,9; 76,5	71,3; 84,3
Unterschied (%)	8,8	
p-Wert (non-Inferiorität)	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität)	0,0223	
OR	1,5769	
OR 95 %-KI	0,9619; 2,5850	
RR	1,1260	
RR 95 %-KI	0,9901; 1,2807	
RD	0,0880	
RD 95 %-KI	-0,0124; 0,1884	
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio		
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.		

In der Tabelle 4-48 ist der Anteil an Patienten der ADVOCATE-Studie aufgeführt, die sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu Studienwoche 52 einen BVAS von Null vorwiesen. In der Prednison-Gruppe zeigten diese Bewertung 114/164 Patienten (69,5 %). Im Vergleich dazu wurden in der Avacopan-Gruppe 8,8 % mehr Patienten berichtet, und zwar 130/166 Patienten (78,3 %), die zu Woche 26 und Woche 52 einen BVAS-Wert von Null erreichten. Dieser Behandlungsunterschied war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 1,1260; RR 95 %-KI: [0,9901; 1,2807]; $p_{\text{sup}} = 0,0223$).

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der ADVOCATE-Studie mussten die Patienten sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu Studienwoche 52 einen BVAS-Gesamtscore von null Punkten vorweisen, um per Definition eine anhaltende Remission vorliegen zu haben. Es zeigte sich, dass die Patienten unter der Behandlung mit Avacopan häufiger eine anhaltende Remission erreichten als Patienten, die mit Prednison behandelt wurden. In der unstratifizierten Analyse beispielsweise lag bei 90/160 Patienten (54,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 109/166 Patienten (65,7 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission vor. In der stratifizierten, unstratifizierten und in der Responderanalyse war der Behandlungsvorteil von Avacopan statistisch signifikant

(stratifizierte Analyse: $p_{\text{sup}} = 0,0066$; unstratifizierte Analyse: $RR = 1,194$; RR 95 %-KI = [1,0021; 1,4260]; $p_{\text{sup}} = 0,0220$; Responderanalyse: $p_{\text{sup}} = 0,0223$). Bei der Sensitivitätsanalyse, bei der Patienten mit hoch-dosiertem Prednisonäquivalent ausgeschlossen worden waren, war Avacopan Prednison statistisch nicht unterlegen ($p_{\text{inf}} < 0,0001$). Außerdem wurde gezeigt, dass unter Avacopan-Behandlung statistisch signifikant mehr Patienten zu Studienwoche 26 und 52 einen BVAS-Gesamtscore von null Punkten vorwiesen ($RR = 1,1260$; RR 95 %-KI: [0,9901; 1,2807]; $p_{\text{sup}} = 0,0223$). Damit wurde belegt, dass Avacopan im Vergleich zu Prednison deutlich die anhaltende Remission der Patienten erhöht.

In Abhängigkeit der Stratifizierungsfaktoren zeigte sich sowohl bei den Patienten nach Begleitmedikation, bei den Patienten nach AAV Typ und AAV Status, dass die Patienten anteilig mehr unter der Avacopan-Behandlung eine anhaltende Remission erreichten als unter der Behandlung mit Prednison. Während bei Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation, bei PR3-Patienten und Patienten mit neuer AAV Diagnose der Behandlungsunterschied zwischen Avacopan und Prednison nicht statistisch signifikant war, haben insbesondere Patienten mit der Begleitmedikation Rituximab, MPO-Patienten und Patienten mit einem AAV Rezidiv signifikant häufiger unter Avacopan eine anhaltende Remission erreicht. Bei Patienten mit der Begleitmedikation Rituximab betrug der Behandlungsunterschied 15 % zugunsten Avacopans ($RR = 1,2645$; RR 95 %-KI = [1,0925; 1,5530]; $p = 0,0331$), bei MPO-Patienten 17 % zugunsten Avacopans ($RR = 1,3168$; RR 95 %-KI = [1,0471; 1,6560]; $p = 0,0244$) und bei Patienten mit einem AAV Rezidiv 28,5 % zugunsten Avacopans ($RR = 1,5809$; RR 95 %-KI = [1,1462; 2,1805]; $p = 0,0060$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt anhaltende Remission wurde nur in der ADVOCATE-Studie und nicht in der CLEAR-Studie erhoben. Aus dem Grund ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten nicht möglich.

4.3.1.3.1.3 Frühe Remission – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von früher Remission

Studie	Operationalisierung
--------	---------------------

Studienübergreifend	<p>Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)</p> <p>Da sich die Auswirkungen der ANCA-assoziierten Vaskulitis als multiple Symptome äußern können, wurde mit dem „Birmingham Vasculitis Activity Score“ (BVAS) ein Test entwickelt, um die AAV-spezifische Symptomatik abzubilden (10). In der vorliegenden Studie wurde er in seiner dritten, aktuellen Version eingesetzt (BVAS v3) (11). Der BVAS ist eine für systemische Vaskulitis validierte Skala, die gezielt Vaskulitis-spezifische Symptome erhebt, die auf aktive Vaskulitis zurückgeführt werden können (11, 13-16). Der Krankheitszustand der Patienten äußert sich in einem sehr heterogenen klinischen Bild. Erhoben wird die Krankheitsaktivität deswegen anhand von 56 Items, gruppiert in 10 Körpersysteme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allgemeinsymptome - Haut - Schleimhäute & Augen - HNO - Thorax - kardiovaskuläre Symptome - Abdomen - Niere - Nervensystem - Andere <p>Für diese 10 Körpersysteme ergibt sich jeweils ein Subscore. Der bewertende Arzt kann hierbei einzeln eine Aussage über die Aktivität jedes einzelnen Symptoms machen. Die Items vergeben gewichtete Punkte für die Befunde. Die durch Vaskulitis hervorgerufenen Items werden zum BVAS-Score zusammengezählt, die Summe spiegelt die Krankheitsaktivität wider. Ein Gesamtscore von 0 bedeutet perfekte Gesundheit, höhere Werte zeigen eine steigende Morbidität an.</p>
ADVOCATE	<p>Um eine frühe Remission zu erreichen, musste bei den Patienten zu Studienwoche 4 ein BVAS Gesamtscore von null Punkten vorliegen. Dies war unabhängig von der Vergabe von Glukokortikoiden.</p> <p>Für die Prednison- und für die Avacopan-Gruppe wurden die Anzahl der Patienten und die Anzahl prozentual bezogen auf die gesamte Population der entsprechenden Gruppe angegeben, die eine frühe Remission erreichten. Die 95 %-Konfidenzintervalle für die Behandlungsanteile werden nach der Methode von Clopper und Pearson berechnet und um die Randomisierungsstrata AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)) unter Verwendung des stratifizierten Summary-Score-Tests und der Schätzung des gemeinsamen Unterschieds in den Proportionen bereinigt. Die p-Werte für die Überlegenheitsanalyse sind einseitig.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse basiert auf der stratifizierten Analyse und schließt die Patienten aus, die eine Dosis von mehr als 900 mg Prednisonäquivalent in Form nicht-studienbegleitender Glukokortikoide innerhalb der ersten vier Studienwochen bekommen haben. Zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle werden für die Differenz Avacopan minus Prednison werden unter Verwendung der Wald-Methode ermittelt.</p> <p>Post hoc Analysen</p> <p>Die Schätzungen der Behandlungseffekte werden anhand der Odds Ratio (OR), der Risk Ratio (RR) und der Risk Difference (RD) unter Verwendung von SAS PROC FREQ mit einer Kontinuitätskorrektur von +0,5 dargestellt (siehe SAS-Dokumentation zu OR, RR und RD, Wald Modified Confidence Limits) (97, 98). Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten. Alle</p>

Schätzungen werden mit 95%igen Konfidenzintervallen angegeben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für frühe Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt frühe Remission wurde mit Hilfe des etablierten BVAS erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt frühe Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-51: Frühe Remission gemessen am BVAS zu Studienwoche 4 bei Patienten der ADVOCATE-Studie

	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}
N	164	166	156	149
n (%)	113 (68,9)	104 (62,7)	112 (71,8)	96 (64,4)
95 %-KI	61,2; 75,9	54,8; 70,0	64,0; 78,7	56,2; 72,1
Unterschied (%)	-6,3		-7,4	
p-Wert (Superiorität)	0,8695		0,9	
OR	0,7587		0,7135	
OR 95 %-KI	0,4815; 1,1953		0,4407; 1,1551	
RR	0,9096		0,8979	
RR 95 %-KI	0,7786; 1,0627		0,7698; 1,0474	
RD	-0,0625		-0,0737	
RD 95 %-KI	-0,1707; 0,0457		-0,1846; 0,0373	
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Ausschluss von Patienten mit nicht-studienbegleitender Vergabe von Glukokortikoiden.				

Um eine frühe Remission zu erreichen, mussten die Patienten zu Studienwoche 4 einen BVAS-Gesamtwert von null Punkten vorliegen haben. Im Gegensatz zu den Endpunkten Therapieansprechen und anhaltende Remission war diese Bewertung unabhängig von der Vergabe nicht-studienbegleitender Glukokortikoide. Die Ergebnisse der frühen Remission der ADVOCATE-Patienten sind in der Tabelle 4-51 dargestellt.

113/164 Patienten (68,9 %) der Prednison-Gruppe und 104/166 Patienten (62,7 %) der Avacopan-Gruppe haben zu Studienwoche 4 eine frühe Remission erreicht. Wurden bei der Sensitivitätsstudie Patienten ausgeschlossen, die nicht-studienbegleitende Glukokortikoide verabreicht bekommen haben, fiel der Anteil an Patienten mit einer frühen Remission höher aus. Hier wurden bei 112/156 Patienten (71,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 96/149

Patienten (64,4 %) der Avacopan-Gruppe eine frühe Remission dokumentiert. Auch wenn numerisch betrachtet der Anteil an Patienten mit einer frühen Remission im Prednison-Arm größer war, so waren die Behandlungsunterschiede nicht statistisch signifikant. Somit war die Wirkung Avacopans hinsichtlich der frühen Remission mit der von Prednison vergleichbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt frühe Remission wurde nur in der ADVOCATE-Studie und nicht in der CLEAR-Studie erhoben. Aus dem Grund ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten nicht möglich.

4.3.1.3.1.4 Rezidive – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Rezidiven

Studie	Operationalisierung
ADVOCATE	<p>Das Auftreten eines Rezidivs wurde mit Hilfe des „Birmingham Vasculitis Activity Score“ (BVAS) erhoben. Ein Rezidiv wurde vom AC beurteilt und ist definiert als aktive Erkrankung, die: (a) einen oder mehrere Hauptpunkte im BVAS umfasst, (b) drei oder mehr geringfügige Punkte im BVAS aufweist oder (c) ein oder zwei geringfügige Punkte im BVAS zeigt, die bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen erfasst wurden. Als Voraussetzung musste zunächst bei den Patienten eine Remission zu Studienwoche 26 gemäß Definition des Therapieansprechens vorgelegen haben. Alternativ wurde eine Remission mit einem BVAS-Gesamtscore von null Punkten zu einem beliebigen Zeitpunkt erachtet.</p> <p>Bei dem Endpunkt Rezidiv wurde der Anteil der Patienten und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach Erreichen der Remission in Woche 26 dokumentiert. Es werden die Ergebnisse der Patienten der Prednison- und der Avacopan-Gruppe gezeigt.</p> <p>Neben der absoluten Anzahl an Patienten wurde der prozentuale Anteil an Patienten bezogen auf die Gesamtpopulation der Prednison- bzw. Avacopan-Gruppe dargestellt. Die 95 %-Konfidenzintervalle für die Behandlungsanteile werden nach der Methode von Clopper und Pearson berechnet und um die Randomisierungsstrata AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)) unter Verwendung des stratifizierten Summary-Score-Tests und der Schätzung des gemeinsamen Unterschieds in den Proportionen bereinigt. Der p-Wert für die Überlegenheitsanalyse ist einseitig.</p> <p>Bei Patienten, die in Woche 26 eine Remission erreicht haben, wird die Zeit bis zum</p>

Rückfall mittels Kaplan Meier-Methode und Log-Rank-Tests der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen analysiert. Die Zeit bis zum Rezidiv wird ab Woche 26 bewertet, unabhängig davon, ob BVAS = 0 zu einem früheren Zeitpunkt erreicht wurde. Bei Patienten, die keinen Rückfall erreichten, wird die Zeit bis zum Rezidiv bei der letzten BVAS-Bewertung zensiert. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv und der zugehörige 95 %-Konfidenzintervall werden für jede Behandlungsgruppe angegeben. Die Hazard Ratio und ihr 95 %-Konfidenzintervall werden ebenfalls berechnet.

Post hoc Analysen

Die Schätzungen der Behandlungseffekte werden anhand der Odds Ratio (OR), der Risk Ratio (RR) und der Risk Difference (RD) unter Verwendung von SAS PROC FREQ mit einer Kontinuitätskorrektur von +0,5 dargestellt (siehe SAS-Dokumentation zu OR, RR und RD, Wald Modified Confidence Limits) (97, 98). Die p-Werte sind zweiseitig und werden aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet, der ebenfalls um die Kontinuitätskorrektur bereinigt wird. Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten. Alle Schätzungen werden mit 95%igen Konfidenzintervallen angegeben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Beim Endpunkt Rezidive wurde nach klinischen Standards die Anzahl der Patienten erfasst, die einen Rückfall der Erkrankung erlebten, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-54: Anteil an Patienten der ADVOCATE-Studie mit einem Rezidiv, nachdem zu Studienwoche 26 eine Remission vorgelegen hatte

	Prednison ^a	Avacopan ^a
N	115	120
n (%)	14 (12,2)	9 (7,5)
95 %-KI	6,8; 19,6	3,5; 13,8
Unterschied (%)	-4,7	
p-Wert (Superiorität)	0,081	
OR	0,5964	
OR 95 %-KI	0,2521; 1,4111	
RR	0,6280	
RR 95 %-KI	0,2887; 1,3662	
RD	-0,0467	
RD 95 %-KI	-0,1314; 0,0379	
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied ^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden		

In der Tabelle 4-54 ist aufgeführt, wie viele Patienten, nachdem sie zu Studienwoche 26 eine Remission erreichten, nach Studienwoche 26 ein Rezidiv erlebten. Eine Remission zu Studienwoche 26 bzw. ein Therapieansprechen zeigten 115/164 Patienten (70,1 %) der Prednison-Gruppe und 120/166 Patienten (72,3 %) der Avacopan-Gruppe (Tabelle 4-40). Nach Studienwoche 26 wurde bei 114/115 Patienten (12,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/120 Patienten (7,5 %) ein Rezidiv festgestellt. Somit traten in der Avacopan-Gruppe seltener Rezidive auf. Der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans (-4,7 %) war knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,081$).

Tabelle 4-55: Explorative Analyse der Zeit bis zum Rezidiv ab dem ersten Zeitpunkt, an dem ein BVAS-Gesamtscore von 0 erreicht wurde – ADVOCATE Studie

	Prednison^a (N = 164)	Avacopan^a (N = 166)
Anzahl an Patienten, die BVAS = 0 erreichten	157	158
Anzahl der Patienten, die nach Erreichen von BVAS = 0 ein Rezidiv erlitten, n (%)	33 (21,0)	16 (10,1)
Anzahl an zensierten Patienten, n (%)	124 (79,0)	142 (89,9)
Kaplan-Meier Schätzung (Tage)		
25. Perzentil	n.b.	n.b.
Median	n.b.	n.b.
95 %-KI vom Median	n.b.	n.b.
75. Perzentil	n.b.	n.b.
Behandlungsunterschied		
Hazard Ratio	0,461	
95 %-KI vom Hazard Ratio	0,254; 0,838	
p-Wert	0,0091	
N: Patientenzahl der ITT-Population, n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; BVAS: Birmingham Vasculitis Damage Score; n.b.: Nicht zu bestimmen		
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.		

Im Folgenden wurde die Zeit vom Erreichen einer Remission mit einem BVAS-Wert von null Punkten bis zum Auftreten des Rezidivs ermittelt (Tabelle 4-55). In der Prednison-Gruppe haben insgesamt 157/164 Patienten einen BVAS-Gesamtscore von null Punkten erreicht. Die Anzahl der Avacopan-Patienten mit einem BVAS-Gesamtscore von null Punkten war nahezu vergleichbar und lag bei 158/166 Patienten vor. Von dieser Patientenzahl mit einer Remission ausgehend haben 33/157 Patienten (21,0 %) der Prednison-Gruppe ein Rezidiv erlitten bzw. 124/157 Patienten (79,0 %) dieser Gruppe wurden zensiert. In der Avacopan-Gruppe hingegen waren deutlich weniger Patienten von einem Rezidiv betroffen. Nur 16/158 Patienten (10,1 %) erlebten ein Rezidiv bzw. 142/158 Patienten (89,9 %) der Avacopan-Gruppe wurden zensiert. Eine Kaplan-Meier Schätzung war zwar nach Tagen nicht zu bestimmen, jedoch ließ sich der Behandlungsunterschied berechnen. Unter der Behandlung mit Avacopan sind statistisch signifikant weniger Rezidive nach vorliegender Remission eingetreten (Hazard Ratio = 0,461; 95 %-KI = [0,254; 0,838]; p = 0,009).

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der ADVOCATE-Studie erlitten mehr Patienten unter der Therapie mit Prednison ein Rezidiv als unter der Therapie mit Avacopan, nachdem sie zuvor eine Remission erreicht

hatten. So wurde bei 114/115 Patienten (12,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/120 Patienten (7,5 %) ein Rezidiv nach erfolgreichem Therapieansprechen zu Studienwoche 26 festgestellt. Dieser Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans war knapp statistisch nicht signifikant. Bei der explorativen Analyse der Zeit bis zum Rezidiv wurden in der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant weniger Rezidive nach vorliegender Remission gemeldet (Hazard Ratio = 0,461; 95 %-KI = [0,254; 0,838]; $p = 0,009$). Somit konnte gezeigt werden, dass Avacopan die Patienten deutlich besser vor Rezidiven schützt als Prednison.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt Rezidive wurde nur in der ADVOCATE-Studie und nicht in der CLEAR-Studie erhoben. Aus dem Grund ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten nicht möglich.

4.3.1.3.1.5 Glukokortikoidtoxizität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Glukokortikoidtoxizität

Studie	Operationalisierung
ADVOCATE	<p>Die Glukokortikoidtoxizität wird mit dem Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) Version 2.0 analysiert, einem Upgrade des Instruments von der ursprünglichen GTI-Version 1.0(34, 35). Das Instrument GTI 2.0 verwendet zwei GTI-Scores: den kumulativen Worsening Score und den Aggregate Improvement Score.</p> <p>Um die Glukokortikoidtoxizität zu bewerten, werden für beide Scores verschiedene Komponente mit spezifischen Definitionen, sowie einzelne Punkte einer spezifischen Liste, die den Komponenten zugeordnet sind, hinzugezogen. Die einzelnen Komponenten lauten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Body Mass Index (BMI) • Glukosetoleranz • Blutdruck • Lipide • Knochendichte • Steroid-Myopathie • Hauttoxizität • Neuropsychiatrische Wirkungen • Infektionen <p>Im Rahmen der ADVOCATE-Studie wurde die Komponente Knochendichte nicht erhoben.</p>

Die zeitliche Veränderung der Glukokortikoidtoxizität wird bei jeder Komponente des GTI positiv oder negativ bewertet. Insgesamt kann mit dem GTI eine Punktzahl von -36 bis 439 erreicht werden. Die gesamte Punktzahl des Improvement Scores kann sowohl positiv als auch negativ sein. Der Worsening Score wiederum erhöht sich kontinuierlich über die Zeit oder bleibt gleich, wenn keine weiteren Nebenwirkungen durch Glukokortikoide auftraten.

Der Kumulative Worsening Score

Der GTI Worsening Score dient zur dauerhaften Erfassung jeglicher Glukokortikoidtoxizität, die im Verlauf einer Studie auftritt. Der Score bewertet die kumulative Glukokortikoidtoxizität unabhängig davon, ob die Toxizität dauerhafte Auswirkungen hat oder nur vorübergehend ist. Neu auftretende Toxizitäten werden hinzugefügt, aber Toxizitäten, die bei der Nachbeobachtung abklingen, werden nicht entfernt. Der GTI Worsening Score kann im Laufe der Zeit nur zunehmen oder über die Zeit gleichbleiben. Wenn also ein Prüfpräparat die Glukokortikoidtoxizität wirksam verringert, wird der Score in der Behandlungsgruppe des Prüfpräparats niedriger sein.

Der Aggregate Improvement Score

Im Gegensatz zum Worsening Score werden beim GTI Improvement Score die Toxizitäten entfernt, wenn eine Verbesserung eintritt. Toxizitäten können bei diesem Score auch hinzugefügt werden, wenn ein neues Toxizitätsereignis auftritt oder wenn eine Verschlechterung einer bestimmten Toxizität im Vergleich zum Ausgangswert auftritt. Der Grundgedanke für den GTI Improvement Score ist, dass in einer klinischen Prüfung einer Krankheit, bei der zu erwarten ist, dass die Patienten zu Beginn eine gewisse Glukokortikoidtoxizität aufweisen, der GTI Improvement Score wichtig ist, um festzustellen, ob die neue Therapie wirksam ist, um Glukokortikoidtoxizität im Laufe der Zeit zu verringern.

Wenn sich eine bei Studienbeginn vorhandene oder während der Studie auftretende Toxizität im Laufe der Nachbeobachtung reduziert, dann spiegelt sich diese Verbesserung in einem negativen GTI Improvement Score für diesen Punkt wider. Wenn ein Prüfpräparat die Glukokortikoidtoxizität im Laufe der Zeit wirksam verringert, wird der GTI Improvement Score im Verlauf der Studie in der Behandlungsgruppe des Prüfpräparats sinken.

Analysen

Die primäre Analyse der Veränderung des Gesamt-GTI Worsening Score und des GTI Improvement Score gegenüber dem Ausgangswert in Woche 13 und 26 wird in der ITT-Population unter Verwendung eines Modells mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen (MMRM) durchgeführt. Es werden getrennte Modelle für den GTI Worsening Score und Improvement Score nach Behandlungsgruppe, Besuch, Behandlung-zu-Besuch-Interaktion und Stratifikationsfaktoren als Kovariaten herangezogen. Die Stratifikationsfaktoren sind die gleichen Faktoren wie bei der Randomisierungsstratifizierung. Hierzu zählen die Faktoren AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).

Die Patienten der Prednison- und Avacopan-Gruppe werden als Einheiten mit wiederholter Messung über Besuche hinweg betrachtet. Der lineare Kontrast des Modells wird verwendet, um den Behandlungsunterschied in Woche 13 und 26 getrennt zu testen. P-Werte und entsprechende 95%-Konfidenzintervalle des Behandlungsunterschieds, die nach der Clopper Pearson Methode ermittelt wurden, werden in Woche 13 und Woche 26 getrennt für die Veränderung des GTI Worsening Scores und des GTI Improvement Scores gegenüber dem Ausgangswert ermittelt.

Im MMRM-Modell werden fehlende Daten nicht imputiert. Diese Analyse ist unverzerrt unter der Annahme des fehlenden Zufalls. Es wird eine zusammengesetzte symmetrische Kovarianzmatrix verwendet, um die Varianz-Kovarianz-Struktur der Modellfehler innerhalb eines Patienten zu modellieren. Wenn die GTI-Daten nicht normalverteilt sind, wird die GTI-Änderung in zwei Kategorien eingeteilt, z. B. > 0 vs. ≤ 0 . Das verallgemeinerte lineare

gemischte Modell mit logistischer Verknüpfungsfunktion wird zur Analyse der dichotomisierten GTI-Daten verwendet. Der lineare Kontrast ist ähnlich wie bei der primären Analyse.

Für die Studienwochen 13 und 26 werden sowohl für den Worsening Score als auch den Improvement Score die Anzahl der Patienten der ITT-Population angegeben, von denen Werte vorlagen. Darüber hinaus werden der Mittelwert, die Standardabweichung, der Standardfehler, Minimum, Median und Maximum für Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.

Es werden die Ergebnisse der Patienten der Prednison- und der Avacopan-Gruppe gezeigt.

Post hoc Analysen

Die Schätzungen der Behandlungseffekte werden unter der Verwendung von Hedges' g und den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Sofern nicht bereits angegeben, werden zweiseitige p-Werte für einen Test auf Nichtunterschied zwischen den Mittelwerten mit Hilfe eines t-Tests unter der Annahme berechnet, dass die Mittelwerte normalverteilt sind. Für die Berechnung der p-Werte wird ein gepoolter Standardfehler des Mittelwerts (SEM) verwendet. Die Subgruppenanalysen werden auf die gleiche Weise durchgeführt. (97, 98)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Glukokortikoidtoxizität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt Glukokortikoidtoxizität wurde mit Hilfe des etablierten GTI erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Glukokortikoidtoxizität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-58: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie – MMRM-Analyse

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)
Woche 13				
n	161	160	161	160
MW	37,6	26,7	24,5	11,0
SD	35,47	31,48	40,92	37,15
SEM	2,80	2,49	3,23	2,94
Min	0	0	-64	-87
Median	29,0	18,0	18,0	9,0
Max	169	153	169	122
LS-MW (SEM)	36,6 (3,41)	25,7 (3,40)	23,2 (3,46)	9,9 (3,45)
LS-MW 95 %-KI	29,9; 43,3	19,0; 32,3	16,4; 30,0	3,1; 16,7
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-11,0 (4,44)	-	-13,3 (4,52)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-19,7; -2,2	-	-22,2; -4,4
LS-MW Unterschied p-Wert	-	0,0140	-	0,0034
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-0,1380	-	-0,1638
Hedges' g SEM	-	0,1118	-	0,1118
Hedges' g 95 %-KI	-	-0,3578; 0,0819	-	-0,3838; 0,0561
26 Wochen				
n	153	154	153	154
MW	56,7	39,8	24,1	11,9
SD	52,79	38,77	45,22	38,49
SEM	4,27	3,12	3,66	3,10

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)
Min	0	0	-104	-87
Median	40,0	29,0	19,0	10,0
Max	247	185	147	185
LS-MW (SEM)	56,6 (3,45)	39,7 (3,43)	23,4 (3,50)	11,2 (3,48)
LS-MW 95 %-KI	49,8 (63,3)	33,0; 46,5	16,5; 30,3	4,4; 18,1
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-16,8 (4,48)	-	-12,1 (4,57)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-25,6; -8,0	-	-21,1; -3,2
LS-MW Unterschied p-Wert	-	0,0002	-	0,0082
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-0,2135	-	-0,1507
Hedges' g SEM	-	0,1145	-	0,1143
Hedges' g 95 %-KI	-	-0,4388; 0,0118	-	-0,3757; 0,0742
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; LS: Last Square; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex ^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Die Glukokortikoidtoxizität (GTI) wurde mit Hilfe des GTI Worsening Scores und GTI Improvement Scores zu Studienwoche 13 und 26 in der ADVOCATE-Studie bei der ITT-Population ermittelt. Die Ergebnisse beider Scores sind in der Tabelle 4-58 zusammengefasst.

Zu Studienwoche 13 wiesen 161/164 Patienten der Prednison-Gruppe einen durchschnittlichen GTI Worsening Score von 37,6 Punkten (SD = 35,47) auf. In der Avacopan-Gruppe hingegen war bei 160/166 Patienten zu Woche 13 eine niedrigere Glukokortikoidtoxizität nachweisbar. Der GTI Worsening Score betrug im Schnitt bei den Avacopan-Patienten nur 26,7 Punkte (SD = 31,48). Der mittlere Behandlungsunterschied von -11,0 Punkten war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Hedges'g = -0,1380; 95 %-KI = [-0,3578; 0,0819]; p = 0,0140). Der Behandlungsunterschied vergrößerte sich zu Woche 26 noch weiter und betrug -16,8 Punkte. 153/164 Patienten der Prednison-Gruppe wiesen nun einen GTI Worsening Score von durchschnittlich 56,7 Punkte (SD = 52,79) und 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe von 39,8 Punkten (SD = 38,77) auf. Somit lag auch zu Woche 26 ein statistisch signifikant niedriger GTI Worsening Score bei den Avacopan-Patienten vor (Hedges'g = -0,2135; 95 %-KI = [-0,4388; 0,0118]; p = 0,0002).

Der GTI Improvement Score betrug zu Studienwoche 13 durchschnittlich bei 161/164 Patienten der Prednison-Gruppe 24,5 Punkte (SD = 40,92) und war damit mehr als doppelt so hoch bei 160/166 Patienten der Avacopan-Gruppe, die im Mittel einen GTI Improvement Score von 11,0 Punkten (SD = 37,15) vorwiesen. Der Behandlungsunterschied von -13,3 Punkten war statistisch signifikant (Hedges'g = -0,1638; 95 %-KI = [-0,3838; 0,0561]; p = 0,0034). Zu Woche 26 blieb der GTI Improvement Score in beiden Behandlungsarmen nahezu konstant und betrug im Schnitt bei 153/164 Patienten der Prednison-Gruppe 24,1 Punkte (SD = 45,22) und bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 11,9 Punkte (SD = 38,49). Auch zu Studienwoche 26 lag ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von -12,1 Punkten zugunsten Avacopans vor (Hedges'g = -0,1507; 95 %-KI = [-0,3757; 0,0742]; p = 0,0082).

Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit dem Glukokortikoidtoxizitätsindex (GTI) kann über die Zeit die Toxizität von Glukokortikoiden gemessen und somit Änderungen im Krankheitsbild verfolgt werden. In der ADVOCATE-Studie wurden sowohl der GTI Worsening Score als auch der GTI Improvement Score zur Bewertung der Glukokortikoid-induzierten Toxizität herangezogen. Zu den Studienwochen 13 und 26 war der GTI Worsening Score im Schnitt bei Avacopan-Patienten deutlich geringer ausgefallen (160/166 Patienten mit 26,7 Punkten (SD = 31,48) bzw. 154/166 Patienten mit 39,8 Punkten (SD = 38,77)) als bei Prednison-Patienten (161/164 Patienten mit 37,6 Punkten (SD = 35,47) bzw. 153/164 Patienten mit 56,7 Punkten (SD = 52,79)). Die Behandlungsunterschiede von -11,8 Punkten bzw. -16,8 Punkten waren beide zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Woche 13: Hedges'g = -0,1380; 95 %-KI = [-0,3578; 0,0819]; p = 0,0140; Woche 26: Hedges'g = -0,2135; 95 %-KI = [-0,4388; 0,0118]; p = 0,0002). Zwar war in beiden Behandlungsarmen von Woche 13 zu Woche 26 der GTI Worsening Score angestiegen, aber der Behandlungsunterschied zeigt an, dass sich unter der Therapie mit Prednison deutlich mehr Toxizitäten durch Glukokortikoide entwickelten als unter der Behandlung mit Avacopan.

In beiden Behandlungsarmen war der GTI Improvement Score von Woche 13 zu Woche 26 nahezu konstant geblieben, d.h. entweder hatten sich keine neuen Toxizitäten in der Zeit entwickelt oder es entstanden neue und gleichzeitig wurden bestehende reduziert. Auch beim GTI Improvement Score lagen zu Studienwoche 13 und 26 statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans vor: zu Woche 13 betrug der Unterschied im Schnitt -13,3 Punkte (Hedges'g = -0,1638; 95 %-KI = [-0,3838; 0,0561]; p = 0,0034) und zu Woche 26 -12,1 Punkte (Hedges'g = -0,1507; 95 %-KI = [-0,3757; 0,0742]; p = 0,0082).

Avacopan hat somit im Vergleich zu Prednison die Glukokortikoidtoxizität wirksam über die Studiendauer verringert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt Glukokortikoidtoxizität wurde nur in der ADVOCATE-Studie und nicht in der CLEAR-Studie erhoben. Aus dem Grund ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten nicht möglich.

4.3.1.3.1.6 Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend	Zusätzliche Glukokortikoide, d. h. solche, die nicht als Studienmedikament verabreicht werden, müssen während der Studie so weit wie möglich vermieden werden. Dennoch war es laut Protokoll den behandelnden Ärzten im Rahmen der patientenindividuellen Therapie erlaubt, nicht-studienbegleitende Glukokortikoide den Patienten zu verabreichen, wenn sich ihr Gesundheitszustand stark verschlechterte und sie ein Rezidiv der Vaskulitis erlitten. Der Endpunkt Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden zeigt die Anzahl der Patienten auf, die eine Therapie mit intravenösen oder oralen Glukokortikoiden unabhängig der eigentlichen Studienmedikation erhielten.
ADVOCATE	Es werden die absolute Anzahl der Patienten und der prozentuale Anteil der Patienten bezogen auf die gesamte Population der Prednison- bzw. Avacopan-Gruppe dargestellt. Die Angabe wird zu verschiedenen Zeitspannen während der Studie und Nachbeobachtungsphase angegeben.
CLEAR	In der Gruppe A befinden sich die Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison (60 mg) verabreicht bekommen haben. Zur Gruppe B zählen die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (20 mg). Die Gruppe C beinhaltet alle Patienten mit Avacopan und Prednison-Placebo. Die Patienten wurden zusätzlich mit Cyclophosphamid (Studienphasen 1 bis 3) oder Rituximab (Studienphase 3) behandelt. Je Patient wird aufgeführt, an welchem Tag die Therapie mit Glukokortikoiden startete, in welcher Dosis und über welchen Zeitraum diese Therapie erfolgte. Außerdem wurde dokumentiert, aus welchem Grund nicht-studienbegleitende Glukokortikoiden verabreicht wurden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLEAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ADVOCATE und CLEAR handelt es sich um doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien. Bei dem Endpunkt Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden wurde nach klinischen Standards die Anzahl der Patienten ermittelt, die im Studienverlauf eine nicht-studienbegleitende Medikation erhielten, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-61: Anzahl an Patienten, die eine nicht-studienbegleitende Vergabe von Glukokortikoiden in der ADVOCATE-Studie erhielten

	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)
	n (%)	n (%)
Während des Screenings	135 (82,3)	125 (75,3)
Tag 1 bis Tag 29	141 (86,0)	138 (83,1)
Tag 30 bis Tag 183	56 (34,1)	52 (31,3)
Tag 184 bis zum Ende der Behandlung	64 (39,0)	45 (27,1)
Tag 1 bis Tag 183	149 (90,9)	143 (86,1)
Tag 1 bis zum Ende der Behandlung	149 (90,9)	145 (87,3)

	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)
	n (%)	n (%)
Tag 1 bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (Woche 60)	151 (92,1)	146 (88,0)
Ende der Behandlung bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (Woche 60)	57 (34,8)	49 (29,5)

N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen
^aSowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

In der Tabelle 4-61 ist die Anzahl der ITT-Patienten aufgeführt, die während der ADVOCATE-Studie nicht-studienbegleitende Glukokortikoide verabreicht bekommen haben.

In der Screening-Phase haben 135/164 Patienten (82,3 %) der Prednison-Gruppe und 125/166 Patienten (75,3 %) der Avacopan-Gruppe nicht-studienbegleitende Glukokortikoide erhalten. Von Tag 1 bis Tag 29 während der Studie belief sich die Anzahl auf 141/164 Prednison-Patienten (86,0 %) und 138/166 Avacopan-Patienten (83,1 %). Im Zeitraum von Tag 30 bis Tag 183 nahm die Anzahl der Patienten in beiden Behandlungsgruppen deutlich ab und betrug in der Prednison-Gruppe 56/164 Patienten (34,1 %) und in der Avacopan-Gruppe 52/166 Patienten (31,3 %). Von Tag 184 bis zum Ende der Behandlung war die Anzahl an Patienten, die nicht-studienbegleitende Glukokortikoide erhielten, vergleichbar geblieben. In der Prednison-Gruppe waren es 64/164 Patienten (39,0 %) und in der Avacopan-Gruppe 45/166 Patienten (27,1 %).

Von Tag 1 bis Tag 183 sowie von Tag 1 bis zum Ende der Behandlung haben in der Prednison-Gruppe 149/164 Patienten (90,0 %) nicht-studienbegleitende Glukokortikoide erhalten. In der Avacopan-Gruppe fiel die Anzahl an Patienten etwas geringer aus. Von Tag 1 bis Tag 183 waren es 143/166 Patienten (86,1 %) und von Tag 1 bis zum Ende der Behandlung 145/166 Patienten (87,3 %).

In der Nachbeobachtungszeit war in beiden Behandlungsarmen ebenfalls die Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden notwendig. Von Tag 1 bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase belief sich die Anzahl in der Prednison-Gruppe auf 151/164 Patienten (92,1 %) und in der Avacopan-Gruppe auf 146/166 Patienten (88,0 %). In der Nachbeobachtungsphase allein wurden 57/164 Patienten (34,8 %) der Prednison-Gruppe und 49/166 Patienten (29,5 %) der Avacopan-Gruppe nicht-studienbegleitende Glukokortikoide vergeben.

CLEAR-Studie

Tabelle 4-62: Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden in der CLEAR-Studie

Gruppe	Patient	Phase	Studien- tag		Rettungs- medikation	Startdosis (mg)*	Dauer (Tage)	Begründung	
			BP	NBP					
A	602-202	2	86	-	Methylprednisolon	500	3	Verschlechterung WG	
			-	90	Methyl- prednisolon	32	and.	Verschlechterung WG	
B	704-101	1	-	130	Methylprednisolon	500	3	Rezidiv	
			-	132	Prednisolon	40	and.	Rezidiv	
	107-301	3	-	107	Methylprednisolon	32	24	Rettungsmedikation AAV	
			-	107	Methyl- prednisolon- Natriumsuccinat	1	1	Rettungsmedikation AAV	
			-	131	Methylprednisolon	24	21	Rettungsmedikation AAV	
			-	152	Methylprednisolon	16	19	Rettungsmedikation AAV	
			-	171	Methylprednisolon	8	and.	Rettungsmedikation AAV	
	161-301	3	-	122	Methylprednisolon	500	3	Rezidiv	
			-	123	Prednison	60	23	Rezidiv	
			-	146	Prednison	55	8	Rezidiv	
			-	154	Prednison	50	7	Rezidiv	
			-	161	Prednison	45	and.	Rezidiv	
	C	307-301	3	1	-	Prednisolon	100	1	Prä-Medikation für Rituximab
				-	135	Prednisolon	70	21	Rezidiv
				-	156	Prednisolon	25	7	Rezidiv
-				164	Prednisolon	20	6	Rezidiv	
-				170	Prednisolon	15	7	Rezidiv	
-				177	Prednisolon	10	and.	Rezidiv	
353-301		3	24	-	Methylprednisolon	40	20	MPA-Rückfall	
			26	-	Prednisolon	200	1	Rezidiv	
			44	-	Methylprednisolon	30	14	MPA-Rückfall	
			58	-	Methylprednisolon	20	42	MPA-Rückfall	
			-	100	Methylprednisolon	10	42	MPA-Rückfall	
-	142	Methylprednisolon	10	and.	MPA-Rückfall				
807-202	2	80	-	Prednisolon	200	3	Rezidiv		

Gruppe	Patient	Phase	Studien- tag		Rettungs- medikation	Startdosis (mg)*	Dauer (Tage)	Begründung
			BP	NBP				
			83	-	Prednisolon	150	3	Rezidiv
			86	-	Prednisolon	60	7	Rezidiv
			-	93	Prednisolon	50	20	Rezidiv
			-	113	Prednisolon	40	28	Rezidiv
			-	141	Prednisolon	30	14	Rezidiv
			-	155	Prednisolon	20	14	Vaskulitis
			-	169	Prednisolon	15	and.	Vaskulitis

BP: Behandlungsphase; NBP: Nachbeobachtungsphase; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; GPA: granulomatöse Polyangiitis; MPA: mikroskopische Polyangiitis; and.: andauernd zu Studienende (Studientag 169); mg: Milligramm

* Die Dosis wird als Prednisolon-Äquivalente angegeben.

Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)

Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)

Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo

Die Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden ist in Tabelle 4-62 je Patient dargestellt. In der Studie CLEAR kam es studienphasen- und gruppenübergreifend bei sieben Patienten der ITT-Population zu der Verabreichung von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden. Die Vergabe wurde bei allen Patienten nach Tag 169 fortgesetzt.

Ein Patient der Gruppe A, der Avacopan-Placebo und die höhere Dosis Prednison erhalten hatte, bekam in Studienphase 2 einmal während der Studie und einmal während der Nachbeobachtungszeit zusätzlich Glukokortikoide verabreicht, weil sich der Zustand seiner Erkrankung verschlechtert hatte. Die Patienten, die Avacopan mit niedrig dosiertem Prednison während der Studie erhielten (Gruppe B) bekamen ausschließlich in der Nachbeobachtungsphase eine nicht-studienbegleitende Vergabe von Glukokortikoiden. Die insgesamt drei betroffenen Patienten erhielten diese Therapie mit unterschiedlichen Dosierungen und über unterschiedlich lange Zeiträume. Als Gründe wurden Rezidive oder eine Rettungsmedikation der AAV angegeben. Drei Patienten der Gruppe C (Avacopan mit Prednison-Placebo) erhielten sowohl während der Studie als auch während der Nachbeobachtungsphase nicht-studienbegleitende Glukokortikoide, weil ein Rezidiv eingetreten war. Nur ein Patient der Gruppe C hat an Studientag 1 als Prä-Medikation vor der Verabreichung von Rituximab Glukokortikoide erhalten. Dabei handelte es sich um eine Vergabe von 100 mg Prednisolon an einem Tag. Insgesamt zeigte sich, dass die Patientengruppe B, die mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison behandelt wurde, während der Studienphase bis Tag 85 als einzige Gruppe keine nicht-studienbegleitende Vergabe von Glukokortikoiden benötigte.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Generell erfolgte die Vergabe nicht-studienbegleitender Glukokortikoide in der ADVOCATE-Studie häufiger in der frühen Studienphase bis Tag 29 als ab Tag 30 bis zum Ende der Behandlung. Auch in der Nachbeobachtungsphase ohne Studienmedikation war die Vergabe notwendig. Insgesamt wird deutlich, dass anteilig mehr Patienten der Prednison-Gruppe nicht-studienbegleitende Glukokortikoide erhalten haben.

Auch in der CLEAR-Studie war die Vergabe nicht-studienbegleitender Glukokortikoide notwendig. Als Ursache wurden Rezidive oder die Prä-Medikation von Rituximab genannt. Die Dauer der Vergabe und die Startdosis waren patientenindividuell. Die Patienten, die Avacopan mit niedrig dosiertem Prednison während der Studie erhielten (Gruppe B) bekamen ausschließlich in der Nachbeobachtungsphase eine nicht-studienbegleitende Vergabe von Glukokortikoiden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden durchgeführten RCT-Studien ADVOCATE und CLEAR sind aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten geeignet. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Endpunkte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten während der Studien erhoben wurden, sodass kein Vergleich der Studienergebnisse möglich ist. Der Endpunkt Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden wurde zudem unterschiedlich operationalisiert.

4.3.1.3.1.7 Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend	Zusätzliche Glukokortikoide, d. h. solche, die nicht als Studienmedikament verabreicht werden, müssen während der Studie so weit wie möglich vermieden werden. Dennoch war es laut Protokoll den behandelnden Ärzten im Rahmen der patientenindividuellen Therapie

	erlaubt, nicht-studienbegleitende Glukokortikoide den Patienten zu verabreichen, wenn sich ihr Gesundheitszustand stark verschlechterte und sie ein Rezidiv der Vaskulitis erlitten. Der Endpunkt kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis gibt die gesamte in der Studie verabreichte Dosis von Glukokortikoiden an. Hierbei wird die Vergabe von als Studienmedikation vorgesehene und die Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden getrennt voneinander dargestellt.
ADVOCATE	Alle Dosen wurden in Prednison-Äquivalente (mg) umgerechnet und als Gesamtdosis während eines bestimmten Zeitraums berechnet. Die erhaltende Glukokortikoid-Dosis wird deskriptiv als Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum dargestellt. Es werden die Ergebnisse der Patienten der Prednison- und der Avacopan-Gruppe gezeigt.
CLEAR	<p>Für den Endpunkt kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis wurde die Gesamtmenge der im Zeitraum der Studie verabreichten Glukokortikoide sowie die kumulierte Behandlungsdauer erhoben. Die Glukokortikoide fielen dabei in zwei Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute kumulative als Studienmedikation verabreichte Prednison-Dosis und Dauer der Dosierung - Absolute kumulative systemische Glukokortikoid-Dosis (inklusive Studienmedikation) und Dauer der Dosierung <p>Es wurden keine Vergleichsanalysen oder Differenzen zur Baseline berechnet.</p> <p>Die kumulative Dosis und Dauer der Dosierung für den Behandlungszeitraum (bis Studientag 85) sowie insgesamt über den gesamten Studienzeitraum hinweg (Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase, bis Studientag 169) werden deskriptiv als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.</p> <p>Es wird eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse gezeigt, wobei die Patienten aller drei Studienphasen der CLEAR-Studie ihrer Medikation nach zusammengefasst werden. In der Gruppe A befinden sich die Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison (60 mg) verabreicht bekommen haben. Zur Gruppe B zählen die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (20 mg). Die Gruppe C beinhaltet alle Patienten mit Avacopan und Prednison-Placebo. Die Patienten wurden zusätzlich mit Cyclophosphamid (Studienphasen 1 bis 3) oder Rituximab (Studienphase 3) behandelt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

CLEAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
-------	---------	----	----	----	----	---------

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ADVOCATE und CLEAR handelt es sich um doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien. Beim Endpunkt kumulative Glukokortikoid-Dosis wurde die absolute kumulative Dosis der Studienmedikation und sämtlicher verabreichten systemischer Glukokortikoiden angegeben, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-65: Gesamtdosis der verabreichten studienbegleitenden und nicht-studienbegleitenden Glukokortikoide in der ADVOCATE-Studie

	Prednison ^a (N = 164)			Avacopan ^a (N = 166)		
	Studienbegleitende Vergabe n (%)	Nicht-studienbegleitende Vergabe n (%)	Vergabe insgesamt n (%)	Studienbegleitende Vergabe n (%)	Nicht-studienbegleitende Vergabe n (%)	Vergabe insgesamt n (%)
Tag 1 bis Tag 183						
n	164	164	164	Keine	166	166
MW	2389,2	803,3	3192,5		1072,9	1072,9
SD	624,31	1082,64	1173,76		1668,51	1668,51
Min	360	0	760		0	0
Median	2447,5	400,0	2846,9		400,0	400,0
Max	6545	6098	10465		8555	8555
Tag 184 bis zum Ende der Behandlungsphase						
n	Keine	155	155	Keine	155	155
MW		489,0	489,0		295,6	295,6
SD		896,89	896,89		672,01	672,01
Min		0	0		0	0
Median		0,0	0,0		0,0	0,0
Max		5208	5208		3890	3890
Tag 1 bis zum Ende der Behandlung						
n	164	164	164	Keine	166	166
MW	2389,2	1265,3	3654,5		1348,9	1348,9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 164)			Avacopan ^a (N = 166)		
	Studienbegleitende Vergabe n (%)	Nicht-studienbegleitende Vergabe n (%)	Vergabe insgesamt n (%)	Studienbegleitende Vergabe n (%)	Nicht-studienbegleitende Vergabe n (%)	Vergabe insgesamt n (%)
SD	624,31	1650,64	1709,83		2040,29	2040,29
Min	360	0	760		0	0
Median	2447,5	482,5	2939,4		400,0	400,0
Max	6545	8488	12033		9612	9612
Vom Ende der Behandlungsphase bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase (Woche 60)						
n	Keine	150	150	Keine	151	151
MW		171,7	171,7		176,7	176,7
SD		434,77	434,77		512,25	512,25
Min		0	0		0	0
Median		0,0	0,0		0,0	0,0
Max		3820	3820		3360	3360
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum ^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.						

Um die kumulative Gesamtdosis der verabreichten Glukokortikoide in der ADVOCATE-Studie zu ermitteln, wurde die Dosis der studienbegleitenden und nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden im Prednison- und Avacopan-Arm jeweils addiert und gegenübergestellt. Die Ergebnisse über die gesamte Studiendauer und Nachbeobachtungszeit sind in der Tabelle 4-65 zusammengefasst. Bei den Patienten der Avacopan-Gruppe hat keine Vergabe von studienbegleitenden Glukokortikoiden stattgefunden, sodass in dieser Patientengruppe die kumulative Gesamtdosis ausschließlich auf der Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden beruht.

Von Tag 1 bis Tag 183 haben 164/164 Patienten der Prednison-Gruppe neben durchschnittlich 2389,2 mg (SD = 624,31) Studienmedikation eine mittlere Dosis in Höhe von 803,3 mg (SD = 1082,64) nicht-studienbegleitender Glukokortikoide erhalten. Die Gesamtdosis der 161/164 Patienten der Prednison-Gruppe belief sich im Schnitt auf 3192,5 mg (SD = 1173,76). In der Avacopan-Gruppe wurden im gleichen Zeitraum nur etwa ein Drittel dieser kumulativen Gesamtdosis an Glukokortikoiden vergeben, und zwar bei 166/166 Patienten durchschnittlich nur 1072,9 mg (SD = 1668,51).

Von Tag 184 bis zum Ende der Behandlungsphase war in der Prednison-Gruppe aufgrund des Tapering keine Vergabe studienbegleitender Glukokortikoide vorgesehen. Wie in der Avacopan-Gruppe erfolgte nur die Rettungstherapie mit Glukokortikoiden. Bei 155/164 Patienten der Prednison-Gruppe lag eine kumulative Gesamtdosis von 489,0 mg (SD = 896,89) und bei 155/166 Patienten der Avacopan-Gruppe von 295,6 mg (SD = 672,01) vor. Somit wurden in diesem Zeitraum in der Avacopan-Gruppe deutlich weniger nicht-studienbegleitende Glukokortikoide vergeben.

Insgesamt betrachtet wurde von Tag 1 bis zum Ende der Behandlung eine mittlere kumulative Gesamtdosis der Glukokortikoide von 3654,5 mg (SD = 1709,5) in der Prednison-Gruppe bei 164/164 erreicht. In der Avacopan-Gruppe fiel die Vergabe deutlich geringer aus und betrug nur ein Drittel davon, nämlich bei 166/166 Patienten von 1348,9 mg (SD = 2040,29).

In der Nachbeobachtungsphase bis Woche 60 wurde in beiden Behandlungsarmen keine Studienmedikation vergeben. Die kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis, die nur auf der Rettungstherapie beruhte, war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Sie lag bei 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe bei 171,7 mg (SD = 434,77) und bei 151/166 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 176,7 mg (SD = 512,25).

CLEAR-Studie

Tabelle 4-66: Verabreichte kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis in der CLEAR-Studie

Gruppe	A (N = 20)		B (N = 22)		C (N = 21)	
	Dosis (mg)	Dauer (Tage)	Dosis (mg)	Dauer (Tage)	Dosis (mg)	Dauer (Tage)

	n (%)		n (%)		n (%)	
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Als Studienmedikation verabreichte Glukokortikoid-Dosis						
Behandlungsphase	20 (100) 2091,5 (52,24)	84,00 (0,725)	22 (100) 700,8 (68,72)	81,6 (10,05)	-	-
Behandlungsphase + Nachbeobachtungsphase ^a	20 (100) 2443,8 (125,7)	136,8 (12,81)	22 (100) 768,3 (82,6)	95,2 (13,14)	-	-
Gesamtsumme an verabreichten Glukokortikoiden						
Behandlungsphase	20 (100) 2414,0 (1185,23)	84,00 (0,725)	22 (100) 1064,1 (790,56)	82,91 (4,185)	7 (33,3) 698,2 (809,34)	22,43 (21,586)
Behandlungsphase + Nachbeobachtungsphase ^a	20 (100) 3096,4 (1514,63)	144,95 (12,228)	22 (100) 1687,0 (1301,56)	120,27 (29,371)	10 (47,6) 1494,5 (1447,13)	59,10 (39,054)
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; mg: Milligramm						
^a In der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie erhielten die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhalten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.						
Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)						
Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)						
Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo						

In der Tabelle 4-66 wird die Vergabe der kumulativen Glukokortikoid-Gesamtdosis und die Dauer der Vergabe innerhalb der CLEAR-Studie aufgeführt. Dabei wird zwischen der absoluten Vergabe der Studienmedikation und der gesamten systemischen Vergabe inklusive Rettungstherapie unterschieden. Eine Rettungstherapie mit Glukokortikoiden erfolgte, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten deutlich verschlechterte und ein Rezidiv eintrat. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C beschrieben. In den Gruppen A und B haben alle Patienten (100 %) Glukokortikoide erhalten.

Betrachtet man die als Studienmedikation verabreichte Gesamtdosis an Glukokortikoiden, haben die Patienten der Gruppe A, die Avacopan-Placebo und die hohe Dosis von Prednison erhalten hatten, entsprechend die höchste kumulative Dosis während der Behandlungs- und der Nachbeobachtungsphase bekommen. Über einen durchschnittlichen Zeitraum von 84 Tagen (SD = 0,73) betrug die Glukokortikoid-Gesamtdosis im Schnitt 2091,5 mg (SD = 52,24). Inklusiv der Nachbeobachtungsphase über eine mittlere Dauer von 136,8 Tagen (SD = 12,81) wurde eine durchschnittliche kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis von 2443,8 mg (SD = 125,7) in dieser Gruppe berichtet. In der Gruppe B, in der die Patienten Avacopan mit

der niedrigen Prednison-Dosis verabreicht bekommen haben, fiel die kumulative Gesamtdosis über die Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase entsprechend geringer aus und lag bei mittleren 700,8 mg (SD = 68,72) bzw. 768,3 mg (SD = 82,6). Während die mittlere Dauer von 81,6 Tagen (SD = 10,5) in der Behandlungsphase zwischen den Gruppen A und B vergleichbar war, war die Dauer der Glukokortikoid-Vergabe über die gesamte Zeit in der Gruppe B deutlich reduziert und lag nur noch bei durchschnittlichen 95,2 Tagen (SD = 13,14). Alle Patienten der Gruppe C bekamen entsprechend der Studienmedikation nur Prednison-Placebo verabreicht, sodass keine kumulative Gesamtdosis von Glukokortikoiden anzugeben war.

Im Vergleich zur als Studienmedikation verabreichten Dosis fiel die Gesamtsumme sämtlicher verabreichter Glukokortikoide in allen drei Patientengruppen höher aus. In der Behandlungsphase erhielt die Gruppe A im Schnitt eine kumulative Gesamtdosis von 2414,0 mg (SD = 1185,23) und die Gruppe B von mittleren 1064,1 mg (SD = 790,56). Auch in der Gruppe C wurden bei dieser Betrachtung der Ergebnisse bei 7/21 Patienten (33,3 %) Glukokortikoide verabreicht, nämlich im Schnitt 698,2 mg (SD = 809,34). In der Nachbeobachtungsphase wurde die kumulative Gesamtdosis in allen drei Gruppen weiter erhöht. Die meisten Glukokortikoide wurden in der Gruppe A vergeben (MW = 3096,4 mg; SD = 1514,63), gefolgt von der Gruppe B mit durchschnittlichen 1687,0 mg (SD = 1301,56) und der Gruppe C mit durchschnittlichen 1494,5 mg (SD = 1447,13). Darüber hinaus erhöhte sich in allen drei Patientengruppen die Dauer der Glukokortikoid-Vergabe. Während in der Behandlungsphase die Zeitspanne der gesamten Glukokortikoid-Vergabe in den Gruppe A und B bei mittleren 84,0 Tagen (SD = 0,73) bzw. mittleren 82,91 Tagen (SD = 4,19) lag und damit vergleichbar zur Vergabe der Glukokortikoid-Studienmedikation war, erhöhte sich die Dauer über die gesamte Zeit auf durchschnittlich 144,95 Tage (SD = 12,23) bei der Gruppe A bzw. 120,27 Tage (SD = 29,37) bei der Gruppe B. Die Patienten der Gruppe C, die Prednison-Placebo erhielten, nahmen aufgrund der Rettungstherapie über mittlere 22,43 Tage (SD = 21,59) während der Studienphase und über mittlere 59,10 Tage (SD = 39,05) inklusive der Nachbeobachtungsphase Glukokortikoide ein.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Durch die Therapie mit Avacopan konnte die kumulative Gesamtdosis und die Vergabedauer von Glukokortikoiden deutlich reduziert werden. Dies zeigte sich nicht nur bei der als Studienmedikation verabreichten Vergabe, sondern auch bei der gesamten Glukokortikoid-Vergabe inklusive Rettungstherapie studienübergreifend in der ADVOCATE- und CLEAR-Studie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da es sich bei dem Endpunkt um reine deskriptive Angabe der in der Studien- und Nachbeobachtungszeit verabreichten kumulativen Glukokortikoid-Gesamtdosis handelt, ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten nicht möglich.

4.3.1.3.1.8 Nierenfunktion – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Nierenfunktion

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend	<p>Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)</p> <p>Der Endpunkt Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) operationalisiert. Zur Berechnung der eGFR wurde eine Mittelstrahl-Urinprobe der Patienten benötigt und der Urin auf den Kreatin-Metaboliten Serum-Kreatinin untersucht. Dieser wird als Indikator für die Funktionsfähigkeit der Niere genutzt. Eine sinkende eGFR zeigt im Hinblick auf die Filtrationsfunktion der Niere eine Verschlechterung ihres Zustandes und damit eine höhere Morbidität an. Diese Vorgehensweise gehört zum Standardvorgehen zur Einschätzung der Nierenfunktion im klinischen Alltag.</p> <p>Zur Schätzung der glomerulären Filtrationsrate wurde die folgende „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD)-Formel genutzt:</p> $\text{Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times ([\text{Serumkreatinin in mg/dL}]^{-1,154}) \times ([\text{Alter}]^{-0,203}) \times (0,742 \text{ wenn weiblich}) \times (1,21 \text{ wenn afroamerikanisch/schwarz})$ <p>Die absolute und prozentuale Änderung der eGFR im Vergleich zur Baseline (letzter Messpunkt vor Einnahme der Studienmedikation) wurde dabei als Indiz für eine Verschlechterung (Sinken der eGFR), Verbesserung (Steigen der eGFR) oder ein stabiles Niveau der Nierenfunktion angesehen. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p>
ADVOCATE	<p>Da die Nierenerkrankung eine der wichtigsten Manifestationen der AAV ist, wird der Endpunkt Nierenfunktion in der Subgruppe der Patienten mit einer Nierenerkrankung bei Studienbeginn analysiert. Diese ist definiert als Patienten, die bei der Screening-Untersuchung mindestens eine der Nierenkomponenten des BVAS aufwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck • Proteinurie >1+ oder >0,2 g/g Kreatinin • Hämaturie ≥10 RBCs/hpf • Erhöhtes Serumkreatinin (125 µmol/L) • Anstieg des Serumkreatinins um >30 % oder Abnahme der Kreatinin-Clearance um

>25 % gegenüber der vorherigen Bewertung.

Es werden die Ergebnisse der Patienten der Prednison- und der Avacopan-Gruppe gezeigt.

Neben der oben angegebenen MDRD-Formel zur Berechnung der eGFR, die für Erwachsene anwendbar ist, wurde in der ADVOCATE-Studie für Jugendliche die modifizierte Schwartz-Formel herangezogen (113).

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (mL/min/1,73 m²) = 194 x (Serumkreatinin [in mg/dL])^{-1,094} x (Alter)^{-0,287} x (0,739 wenn weiblich)

Bei japanischen erwachsenen Patienten der Population wurde eine speziell für Japaner anwendbare Formel verwendet, die wie folgt definiert ist:

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (mL/min/1,73 m²) = (0,413 x Größe [in cm]) / Serumkreatinin [in mg/dL]

Änderung der Nierenfunktion – MMRM- bzw. ANCOVA-Analyse

Die primäre Analyse der Veränderung der eGFR (bei Patienten mit Nierenerkrankung bei Studienbeginn) gegenüber dem Ausgangswert über 52 Wochen wird in der ITT-Population unter Verwendung einer MMRM-Analyse mit Behandlungsgruppe (Prednison bzw. Avacopan), Besuch und Behandlung-zu-Besuch-Interaktion als Faktoren und dem Ausgangswert als Kovariate zur Baseline und in den Wochen 1, 2, 3, 4, 7, 10, 13, 16, 20, 26, 32, 39, 45 und 52 während des Behandlungszeitraums berechnet. Die Angabe zu Studienwoche 60, die in der Nachbeobachtungsphase lag, beruht auf einer ANCOVA-Analyse. Darüber hinaus wird die eGFR von der letzten Behandlung der Patienten und als Mittelwert in Form eines Gesamtergebnisses über die gesamte Behandlungszeit zusammengefasst.

Hier werden deskriptiv zur Baseline, Studienwoche 26, 52 und 60 (Nachbeobachtungsphase) die eGFR als Mittelwert mit Standardabweichung, Standardfehler, Minimum, Median und Maximum dargestellt. Es wird der erhobene eGFR-Wert zum Messzeitpunkt und die absolute Veränderung zur Baseline gezeigt. Außerdem wird der LS-Mittelwert mit dem Standardfehler und 95 %-igen Konfidenzintervall berechnet. Beim LS-Mittelwert der Behandlungsdifferenz wird außerdem ein zweiseitiger p-Wert berechnet, wobei die Fehlerrate vom Typ I bei $\alpha=0,05$ liegt.

Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.

Analyse in Abhängigkeit der eGFR zur Baseline

Auf Basis der eGFR-Werte zur Baseline werden die Patienten der ITT-Population in drei verschiedene Subgruppen eingeordnet, die sich an der Einteilung der CKD-Stadien orientieren: CKD-Stadium 4 bzw. eGFR < 30 mL/min/1,72 m²; CKD-Stadium 3 bzw. eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²; CKD-Stadium 2 bzw. eGFR > 59 mL/min/1,73 m².

CKD-Stadium	eGFR (mL/min/1,73 m ²)	Bewertung
1	≥ 90	Nierenerkrankung mit normaler eGFR
2	60-89	Milde Nierenfunktionseinschränkung mit leicht eingeschränkter eGFR
3	30-59	Nierenerkrankung mit moderater Nierenfunktionseinschränkung (moderat eingeschränkte eGFR)

	4	15-29	Nierenkrankheit mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (schwer eingeschränkte eGFR)
	5	< 15 (oder Dialysepflicht)	Chronisches Nierenversagen

Wie oben beschrieben wird die Veränderung der eGFR über 52 Wochen in jeder Subgruppe bewertet und dargestellt. Es wird überprüft, ob unter der Therapie mit Avacopan und Prednison eine Änderung der CKD-Stadien eingetreten war.

Post hoc Analysen

Die Schätzungen der Behandlungseffekte werden unter der Verwendung von Hedges' g und den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Sofern nicht bereits angegeben, werden zweiseitige p-Werte für einen Test auf Nichtunterschied zwischen den Mittelwerten mit Hilfe eines t-Tests unter der Annahme berechnet, dass die Mittelwerte normalverteilt sind. Für die Berechnung der p-Werte wird ein gepoolter Standardfehler des Mittelwerts (SEM) verwendet. Die Subgruppenanalysen werden auf die gleiche Weise durchgeführt. (97, 98)

CLEAR

Es wird eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse gezeigt, wobei die Patienten aller drei Studienphasen der CLEAR-Studie ihrer Medikation nach zusammengefasst werden. In der Gruppe A befinden sich die Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison (60 mg) verabreicht bekommen haben. Zur Gruppe B zählen die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (20 mg). Die Gruppe C beinhaltet alle Patienten mit Avacopan und Prednison-Placebo. Die Patienten wurden zusätzlich mit Cyclophosphamid (Studienphasen 1 bis 3) oder Rituximab (Studienphase 3) behandelt.

Änderung der Nierenfunktion – MMRM- und Sensitivitätsanalyse

Die Untersuchung des Urins fand in der Screeningphase und an den Tagen 1 (Baseline), 2, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 141 und 169 statt. Die Ergebnisse werden deskriptiv als Mittelwert mit Standardabweichung sowie als Median mit Minimum und Maximum zur Baseline, von Tag 85 und 169 dargestellt. Zudem wurden zwei weiterführende Analysen zum Gruppenvergleich durchgeführt, in denen die Differenzen der Werte im Zeitverlauf innerhalb der Gruppen zwischen den verschiedenen Gruppen als absolute und relative (prozentuale) Änderungen verglichen wurden. In einer MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine ANCOVA durchgeführt. Darin wurden die Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate genutzt. In beiden Analysen wurde der LS-Mittelwert der Differenz zwischen den Veränderungen zur Baseline in den verschiedenen Gruppen, errechnet und gemeinsam mit dem 95 %-igen Konfidenzintervall und dem p-Wert berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nierenfunktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLEAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ADVOCATE und CLEAR handelt es sich um doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien. Der Endpunkt Nierenfunktion wurde anhand von laborparametrischen Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass eine Verzerrung aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung nicht zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Nierenfunktion für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-69: Änderungen der Nierenfunktion gemessen als eGFR (mL/min/1,73m²) in der ADVOCATE-Studie

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	134	-	131	-
MW	45,6	-	44,6	-
SD	27,27	-	27,67	-
SEM	2,36	-	2,42	-
Min	12	-	14	-
Median	38,0	-	35,0	-
Max	140	-	117	-

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
26 Wochen				
n	127	127	121	121
MW	49,1	2,9	51,3	6,0
SD	23,34	15,26	25,97	14,64
SEM	2,07	1,35	2,36	1,33
Min	7	-84	10	-58
Median	47,0	5,0	45,0	5,0
Max	139	43	143	56
LS-MW (SEM)	-	2,9 (1,03)	-	5,8 (1,04)
LS-MW 95 %-KI	-	0,9; 4,9	-	3,7; 7,8
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	2,9 (1,46)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	0,1; 5,8
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0460
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,1257
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1272
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1247; 0,3762
52 Wochen				
n	125	125	119	119
MW	50,5	4,3	53,2	7,7
SD	22,09	16,20	24,09	16,93
SEM	1,98	1,45	2,21	1,55
Min	15	-81	8	-59
Median	49,0	5,0	51,0	8,0
Max	120	41	134	52
LS MW (SEM)	-	4,1 (1,03)	-	7,3 (1,05)
LS MW 95 %-KI	-	2,1; 6,1	-	5,2; 9,4
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	3,2 (1,48)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	0,3; 6,1
LS-MW	-	-	-	0,0294

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Unterschied p-Wert				
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,1380
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1282
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1146; 0,3906
60 Wochen^c				
n	122	122	119	119
MW	51,0	5,5	51,7	6,0
SD	23,07	15,07	22,86	16,11
SEM	2,09	1,36	2,10	1,48
Min	16	-73	9	-56
Median	50,0	6,5	48,0	6,0
Max	137	38	115	44
LS-MW (SEM)	-	5,4 (1,19)	-	6,0 (1,20)
LS-MW 95 %-KI	-	3,1; 7,8	-	3,7; 8,4
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	0,6 (1,69)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-2,7; 3,9
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,7235
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,0228
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1288
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2310; 0,2766
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LS: Last Square; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

In der Tabelle 4-69 ist die Änderung der Nierenfunktion gemessen als eGFR bei den Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie dargestellt. Die Ergebnisse wurden nur bei Patienten mit einer Nierenerkrankung zur Baseline erhoben. Zur Baseline betrug die eGFR im Schnitt bei 134/134 Patienten der Prednison-Gruppe 45,6 mL/min/1,73 m² (SD = 27,27) und bei 131/134 Patienten der Avacopan-Gruppe 44,6 mL/min/1,73 m² (SD = 27,67).

Zu Studienwoche 26 hat sich in beiden Behandlungsarmen die Nierenfunktion verbessert. Bei 127/134 Patienten der Prednison-Gruppe lag eine mittlere eGFR von 49,1 mL/min/1,73 m² (SD = 23,34) vor, was einer absoluten Änderung im Vergleich zur Baseline von 2,9 mL/min/1,73 m² (SD = 15,26) entsprach. In der Avacopan-Gruppe nahm die eGFR im Vergleich zur Baseline um 6,0 mL/min/1,73 m² (SD = 14,64) zu und lag bei 121/134 im Schnitt bei 51,3 mL/min/1,73 m² (SD = 25,97). Der Behandlungsunterschied von durchschnittlich 2,9 mL/min/1,73 m² war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Hedges'g = 0,1257; 95 %-KI = [-0,1247; 0,3762]; p = 0,0460).

Zu Studienwoche 52 stieg die eGFR weiter an und betrug bei 125/134 Prednison-Patienten durchschnittlich 50,5 mL/min/1,72 m² (SD = 22,09) und bei 119/134 Avacopan-Patienten 53,2 mL/min/1,72 m² (SD = 24,09). Im Vergleich zur Baseline hatte sich somit die eGFR unter Avacopan-Behandlung stärker erhöht als unter Prednison-Behandlung, und zwar um absolut 7,7 mL/min/1,72 m² (SD = 16,93) im Vergleich zu 4,3 mL/min/1,72 m² (SD = 16,20). Wie in Studienwoche 26 fielen die Ergebnisse in der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant besser als in der Prednison-Gruppe aus (Hedges'g = 0,1380; 95 %-KI = [-0,1146; 0,3906]; p = 0,0294).

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der nicht mehr die Studienmedikation verabreicht wurde, war die mittlere eGFR zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar und erreichte durchschnittlich 51,0 mL/min/1,72 m² (SD = 23,07) bei 122/134 Patienten der Prednison-Gruppe und 51,7 mL/min/1,72 m² (SD = 22,86) bei 119/134 Patienten der Avacopan-Gruppe. Damit war die eGFR im Avacopan-Arm geringfügig niedriger als noch zu Studienwoche 52 ausgefallen.

Tabelle 4-70: Änderungen der Nierenfunktion gemessen als eGFR bei Patienten im CKD-Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zur Baseline in der ADVOCATE-Studie

	Prednison ^a (N = 48)		Avacopan ^a (N = 52)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	48	-	52	-
MW	21,6	-	21,1	-
SD	4,54	-	4,17	-
SEM	0,66	-	0,58	-
Min	12	-	14	-

	Prednison ^a (N = 48)		Avacopan ^a (N = 52)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	21,0	-	20,0	-
Max	29	-	29	-
26 Wochen				
n	42	42	46	46
MW	28,5	6,7	31,5	10,4
SD	10,90	10,62	12,95	12,42
SEM	1,68	1,64	1,91	1,83
Min	7	-20	10	-16
Median	28,5	5,0	31,5	7,5
Max	60	43	74	45
LS-MW (SEM)	-	6,4 (1,40)	-	10,5 (1,35)
LS-MW 95 %-KI	-	3,7; 9,2	-	7,9; 13,2
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	4,1 (1,95)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	0,3; 7,9
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0361
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,2222
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2141
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2034; 0,6477
52 Wochen				
n	42	42	45	45
MW	30,8	9,2	35,2	14,2
SD	10,39	10,02	14,31	13,92
SEM	1,60	1,55	2,13	2,08
Min	15	-7	8	-17
Median	29,0	5,5	33,0	11,0
Max	55	36	65	48
LS MW (SEM)	-	8,2 (1,42)	-	13,7 (1,37)
LS MW 95 %-KI	-	5,4; 11,0	-	11,0; 16,4
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	5,6 (1,97)
LS-MW	-	-	-	1,7; 9,5

	Prednison ^a (N = 48)		Avacopan ^a (N = 52)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Unterschied 95 %-KI				
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0050
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,3021
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2158
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1269; 0,7311
60 Wochen^c				
n	42	42	45	45
MW	30,8	9,1	34,6	13,6
SD	10,17	10,03	13,84	13,63
SEM	1,57	1,55	2,06	2,03
Min	16	-9	9	-17
Median	30,5	8,0	34,0	12,0
Max	56	35	63	44
LS-MW (SEM)	-	9,3 (1,85)	-	13,5 (1,79)
LS-MW 95 %-KI	-	5,6; 12,9	-	9,9; 17,0
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	4,2 (2,58)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-0,9; 9,3
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,1065
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,1730
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2150
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2544; 0,6004
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LS: Last Square; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Im Folgenden wurden die Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie in drei Subgruppen in Abhängigkeit der eGFR zur Baseline eingeteilt. In der Tabelle 4-70 sind die Ergebnisse der Änderungen der Nierenfunktion von den Patienten zusammengefasst, die zur Baseline ein durchschnittliche eGFR von $< 30 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ vorwiesen. Der Durchschnittswert der eGFR lag zur Baseline bei 48/48 Patienten der Prednison-Gruppe bei $21,6 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (SD = 4,54) und bei 52/52 Patienten der Avacopan-Gruppe bei vergleichbaren $21,1 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (SD = 4,17).

Zu Studienwoche 26 wurde eine mittlere eGFR von $28,5 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (SD = 10,90) bei 42/48 Patienten der Prednison-Gruppe berichtet, was einer absoluten Erhöhung von $6,7 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (SD = 10,62) entsprach. In der Avacopan-Gruppe wurde die eGFR mit durchschnittlich $10,4 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (SD = 12,42) auf $31,5 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (SD = 12,95) bei 46/52 Patienten stärker verbessert und war somit im Vergleich zur Therapie mit Prednison statistisch signifikant (Hedges'g = 0,2222; 95 %-KI = [-0,2034; 0,6477]; p = 0,0361).

Bis Studienwoche 52 setzte sich die Verbesserung der Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen fort und fiel erneut in der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant höher aus (Hedges'g = 0,3021; 95 %-KI = [-0,1269; 0,7311]; p = 0,0050). In der Prednison-Gruppe lag bei 42/48 Patienten eine mittlere eGFR von $30,8 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (SD = 10,39) und in der Avacopan-Gruppe bei 45/52 von $35,2 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (SD = 14,31) vor. Somit hatte sich im Vergleich zur Baseline unter der Therapie mit Avacopan die eGFR um durchschnittlich $14,2 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (SD = 13,92) und unter der Therapie mit Prednison nur um $9,2 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (SD = 10,02) erhöht.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der nicht mehr mit Avacopan oder Prednison behandelt wurde, wurden vergleichbare eGFR-Werte wie zu Studienwoche 52 erzielt. So betrug die eGFR bei 42/42 Prednison-Patienten im Schnitt $30,8 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (SD = 10,17) und bei 45/52 Avacopan-Patienten $34,6 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (SD = 13,84). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen vor.

Tabelle 4-71: Änderungen der Nierenfunktion gemessen als eGFR bei Patienten im CKD-Stadium 3 (eGFR von 30-59 ml/min/1,73 m²) zur Baseline in der ADVOCATE-Studie

	Prednison ^a (N = 51)		Avacopan ^a (N = 46)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	51	-	46	-
MW	42,8	-	41,2	-
SD	8,49	-	8,27	-
SEM	1,19	-	1,22	-
Min	31	-	30	-

	Prednison ^a (N = 51)		Avacopan ^a (N = 46)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	42,0	-	40,0	-
Max	59	-	57	-
26 Wochen				
n	51	51	44	44
MW	47,9	5,2	49,1	7,9
SD	9,55	9,12	13,07	12,76
SEM	1,34	1,28	1,97	1,92
Min	29	-10	26	-12
Median	49,0	6,0	46,0	6,0
Max	66	25	90	56
LS-MW (SEM)	-	5,4 (1,42)	-	7,3 (1,51)
LS-MW 95 %-KI	-	2,6; 8,2	-	4,3; 10,3
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	1,9 (2,07)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-2,2; 6,0
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,3535
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,0934
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2059
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3154; 0,5022
52 Wochen				
n	50	50	43	43
MW	50,6	7,6	52,0	11,0
SD	11,37	11,40	13,89	13,92
SEM	1,61	1,61	2,12	2,12
Min	26	-17	30	-9
Median	51,0	6,5	51,0	10,0
Max	77	41	97	52
LS-MW (SEM)	-	7,8 (1,42)	-	10,5 (1,53)
LS-MW 95 %-KI	-	5,0; 10,6	-	7,5; 13,5
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	2,6 (2,09)
LS-MW	-	-	-	-1,5; 6,7

	Prednison ^a (N = 51)		Avacopan ^a (N = 46)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Unterschied 95 %-KI				
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,2115
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,1279
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2082
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2856; 0,5415
60 Wochen^c				
n	48	48	43	43
MW	51,1	8,3	50,1	8,7
SD	12,07	11,54	13,06	12,85
SEM	1,74	1,67	1,99	1,96
Min	19	-20	28	-15
Median	51,0	8,0	48,0	8,0
Max	71	34	89	44
LS-MW (SEM)	-	8,6 (1,69)	-	8,3 (1,78)
LS-MW 95 %-KI	-	5,2; 11,9	-	4,8; 11,9
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	-0,2 (2,46)
LSM Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-5,1; 4,6
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,9217
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	-0,0085
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2100
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,4257; 0,4088
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LS: Last Square; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

In der Tabelle 4-71 sind die Ergebnisse der Änderungen der Nierenfunktion von den Patienten der ADVOCATE-Studie dargestellt, die zur Baseline ein durchschnittliche eGFR von 30-59 mL/min/1,72 m² vorwiesen. Zur Baseline betrug die eGFR im Mittel in der Prednison-Gruppe bei 51/51 Patienten 42,8 mL/min/1,72 m² (SD = 8,49) und bei 46/46 Patienten der Avacopan-Gruppe 41,2 mL/min/1,72 m² (SD = 8,27).

Nach 26 Studienwochen wurde eine durchschnittliche eGFR von 47,9 mL/min/1,72 m² (SD = 9,55) bei 51/51 Patienten der Prednison-Gruppe und von 49,1 mL/min/1,72 m² (SD = 13,07) bei 44/46 Patienten der Avacopan-Gruppe berichtet. Dies entsprach einer absoluten Erhöhung der eGFR im Vergleich zu Baseline um 5,2 mL/min/1,72 m² (SD = 9,12) in der Prednison-Gruppe und um 7,9 mL/min/1,72 m² (SD = 12,76) in der Avacopan-Gruppe.

In der Studienwoche 52 wurde die durchschnittliche eGFR weiter verbessert und lag bei 50,6 mL/min/1,72 m² (SD = 11,37) bei 50/51 Patienten der Prednison-Gruppe bzw. bei 52,0 mL/min/1,72 m² (SD = 13,89) bei 43/46 Patienten der Avacopan-Gruppe. Wie zu Studienwoche 26 war auch in der Woche 52 eine größere Erhöhung der eGFR unter der Therapie eingetreten, allerdings waren die eGFR-Werte der Avacopan-Gruppe denen der Prednison-Gruppe nur numerisch und nicht statistisch signifikant überlegen.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne Prednison- oder Avacopan-Medikation wurde eine leichte Erhöhung der eGFR im Vergleich zu Woche 60 bei 48/51 Patienten der Prednison-Gruppe von durchschnittlich 51,1 mL/min/1,72 m² (SD = 12,07) berichtet. In der Avacopan-Gruppe hingegen war die mittlere eGFR zu diesem Zeitpunkt geringfügig auf 50,1 mL/min/1,72 m² (SD = 13,06) im Vergleich zu Woche 52 gesunken. Im Vergleich zur Baseline betrachtet lag eine durchschnittliche Erhöhung der eGFR von 8,3 mL/min/1,72 m² (SD = 11,54) in der Prednison-Gruppe bzw. von 8,7 mL/min/1,72 m² (SD = 12,85) in der Avacopan-Gruppe vor.

Tabelle 4-72: Änderungen der Nierenfunktion gemessen als eGFR bei Patienten im CKD-Stadium 2 (eGFR > 59 ml/min/1,73 m²) zur Baseline in der ADVOCATE-Studie

	Prednison ^a (N = 35)		Avacopan ^a (N = 33)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	35	-	33	-
MW	82,5	-	86,4	-
SD	23,45	-	16,39	-
SEM	3,96	-	2,85	-
Min	60	-	60	-
Median	73,0	-	90,0	-
Max	140	-	117	-

	Prednison ^a (N = 35)		Avacopan ^a (N = 33)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
26 Wochen				
n	34	34	31	31
MW	76,3	-5,4	84,0	-3,3
SD	22,23	22,91	22,01	16,38
SEM	3,81	3,93	3,95	2,94
Min	24	-84	35	-58
Median	73,0	-3,5	84,0	-1,0
Max	139	32	143	26
LS-MW (SEM)	-	-6,0 (2,60)	-	-2,6 (2,68)
LS-MW 95 %-KI	-	-11,2; -0,9	-	-7,9; 2,7
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	3,4 (3,74)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-4,0; 10,8
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,3640
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,1114
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2485
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3852; 0,6081
52 Wochen				
n	33	33	31	31
MW	75,4	-6,9	81,0	-6,3
SD	20,21	22,63	20,62	17,04
SEM	3,52	3,94	3,70	3,06
Min	37	-81	34	-59
Median	75,0	-2,0	81,0	-6,0
Max	120	33	134	32
LS-MW (SEM)	-	-7,5 (2,62)	-	-5,9 (2,70)
LS-MW 95 %-KI	-	-12,7; -2,4	-	-11,3; -0,6
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	1,6 (3,77)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-5,8; 9,0
LS-MW	-	-	-	0,6721

	Prednison ^a (N = 35)		Avacopan ^a (N = 33)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Unterschied p-Wert				
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,0524
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2502
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,4477; 0,5525
60 Wochen^c				
n	32	32	31	31
MW	77,4	-3,6	78,7	-8,6
SD	21,11	20,86	18,46	14,13
SEM	3,73	3,69	3,32	2,54
Min	46	-73	37	-56
Median	74,0	-2,5	79,0	-7,0
Max	137	38	115	20
LS-MW (SEM)	-	-4,9 (2,87)	-	-7,3 (2,91)
LS-MW 95 %-KI	-	-10,6; 0,9	-	-13,1; -1,5
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	-2,4 (4,11)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-10,7; 5,8
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,5549
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	-0,0727
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2521
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,5767; 0,4314
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LS: Last Square; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-72 zeigt die Änderungen der Nierenfunktion von den Patienten der ADVOCATE-Studie mit einer durchschnittlichen eGFR > 59 mL/min/1,72 m² zur Baseline. Zur Baseline wurde eine mittlere eGFR bei 35/35 Patienten der Prednison-Gruppe von 82,5 mL/min/1,72 m² (SD = 23,45) und bei 33/33 Patienten der Avacopan-Gruppe von 86,4 mL/min/1,72 m² (SD = 16,39) berichtet.

Nach 26 Studienwoche nahm die eGFR bei 34/35 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um -5,4 mL/min/1,72 m² (SD = 22,91) auf 76,3 mL/min/1,72 m² (SD = 22,23) ab. In der Avacopan-Gruppe reduzierte sich die mittlere eGFR bei 31/33 Patienten ebenfalls, jedoch nur um -3,3 mL/min/1,72 m² (SD = 16,38) auf 84,0 mL/min/1,72 m² (SD = 22,01).

Zu Studienwoche 52 verschlechterte sich die eGFR im Schnitt in beiden Behandlungsgruppen weiter und lag in der Prednison-Gruppe bei 33/35 Patienten bei 75,4 mL/min/1,72 m² (SD = 20,21) und in der Avacopan-Gruppe bei 31/33 Patienten bei 81,0 mL/min/1,72 m² (SD = 20,62). Dies entsprach einer mittleren Verringerung von -6,9 mL/min/1,72 m² (SD = 22,63) in der Prednison-Gruppe und von -6,3 mL/min/1,72 m² (SD = 17,04) in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Baseline.

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungsphase ohne Studienmedikation nahm die eGFR in der Prednison-Gruppe bei 32/35 Patienten geringfügig im Vergleich zu Studienwoche 52 zu und betrug 77,4 mL/min/1,72 m² (SD = 78,7), während sie sich bei 31/33 Patienten in der Avacopan-Gruppe weiter auf 78,7 mL/min/1,72 m² (SD = 18,46) reduzierte.

CLEAR-StudieTabelle 4-73: Änderung der Nierenfunktion gemessen an der eGFR (ml/min/1,73 m²) in der CLEAR-Studie – MMRM-Analyse und Sensitivitätsanalyse (ANCOVA)

	A (N = 20)			B (N = 22)			C (N = 21)		
	eGFR	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	eGFR	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	eGFR	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
Baseline^a									
n	20	-	-	22	-	-	21	-	-
MW	47,20	-	-	52,50	-	-	54,76	-	-
SD	15,797	-	-	26,703	-	-	20,122	-	-
Min	21,0	-	-	20,0	-	-	27,0	-	-
Median	45,50	-	-	51,00	-	-	52,00	-	-
Max	71,0	-	-	119,0	-	-	90,0	-	-
Tag 85									
n	11	11	11	13	13	13	11	11	11
MW	47,64	8,27	24,17	54,38	5,54	21,61	55,00	0,91	1,23
SD	13,545	10,031	26,038	22,243	12,699	25,382	20,586	9,576	20,023
Min	27,0	-6,0	-10,3	26,0	21,0	24,7	20,0	11,0	31,0
Median	52,00	6,00	28,57	63,00	7,00	24,00	56,00	-1,00	-2,13
Max	66,0	24,0	57,1	101,0	26,0	68,4	85,0	19,0	38,9
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,8664	0,5740	-	0,9749	0,5345
LS-MW	-	-	-	-	0,83	6,06	-	-0,18	-7,85

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	A (N = 20)			B (N = 22)			C (N = 21)		
	eGFR	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	eGFR	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	eGFR	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
95 %-KI	-	-	-	-	-8,86; 10,52	-15,13; 27,25	-	-11,55; 11,19	-32,69; 16,99
ANCOVA									
p-Wert	-	-	-	-	0,7190	0,3428	-	0,2605	0,1024
LS-MW	-	-	-	-	1,07	6,17	-	-3,48	-11,12
95 %-KI	-	-	-	-	-4,84; 6,98	-6,76; 19,10	-	-9,61; 2,65	-24,54; 2,30
Tag 169^b									
n	9	9	9	11	11	11	10	10	10
MW	47,89	9,33	27,89	62,00	9,27	31,12	54,20	1,30	0,10
SD	14,777	12,196	33,434	26,597	21,190	47,701	24,706	10,646	30,120
Min	26,0	-8,0	23,5	25,0	-25,0	29,4	10,0	-19,0	-65,5
Median	48,00	9,00	42,86	60,00	6,00	25,00	55,00	-0,50	-0,41
Max	68,0	26,0	72,0	110,0	56,0	147,4	101,0	20,0	55,6
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,3939	0,2241	-	0,5923	0,5705
LS-MW	-	-	-	-	4,38	13,63	-	3,21	-7,41
95 %-KI	-	-	-	-	-5,74; 14,47	-8,39; 36,65	-	-8,57; 14,98	-33,10; 18,27
ANCOVA									
p-Wert	-	-	-	-	0,7997	0,6769	-	0,3191	0,2026
LS-MW	-	-	-	-	1,12	4,25	-	-4,51	-13,32

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	A (N = 20)			B (N = 22)			C (N = 21)		
	eGFR	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	eGFR	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	eGFR	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
95 %-KI	-	-	-	-	-7,73; 9,98	-16,13; 24,63	-	-13,53; 4,50	-34,05; 7,41
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>^a Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>^b Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)</p> <p>Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)</p> <p>Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo</p>									

In der Tabelle 4-73 und in der Abbildung 4-7 werden der zeitliche Verlauf der Nierenfunktion anhand der eGFR der Patienten der CLEAR-Studie dargestellt. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C beschrieben.

Zur Baseline betrug die mittlere eGFR der 20/20 Patienten der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, 47,20 ml/min/1,73 m² (SD = 15,8). 22/22 Patienten der Gruppe B (Avacopan und niedrig dosiertes Prednison) wiesen zur Baseline eine mittlere eGFR von 52,50 ml/min/1,73 m² (SD = 26,70) auf. 21/21 Patienten, die Avacopan und Prednison-Placebo erhielten (Gruppe C), hatten zur Baseline eine durchschnittliche eGFR von 54,76 ml/min/1,73 m² (SD = 20,12).

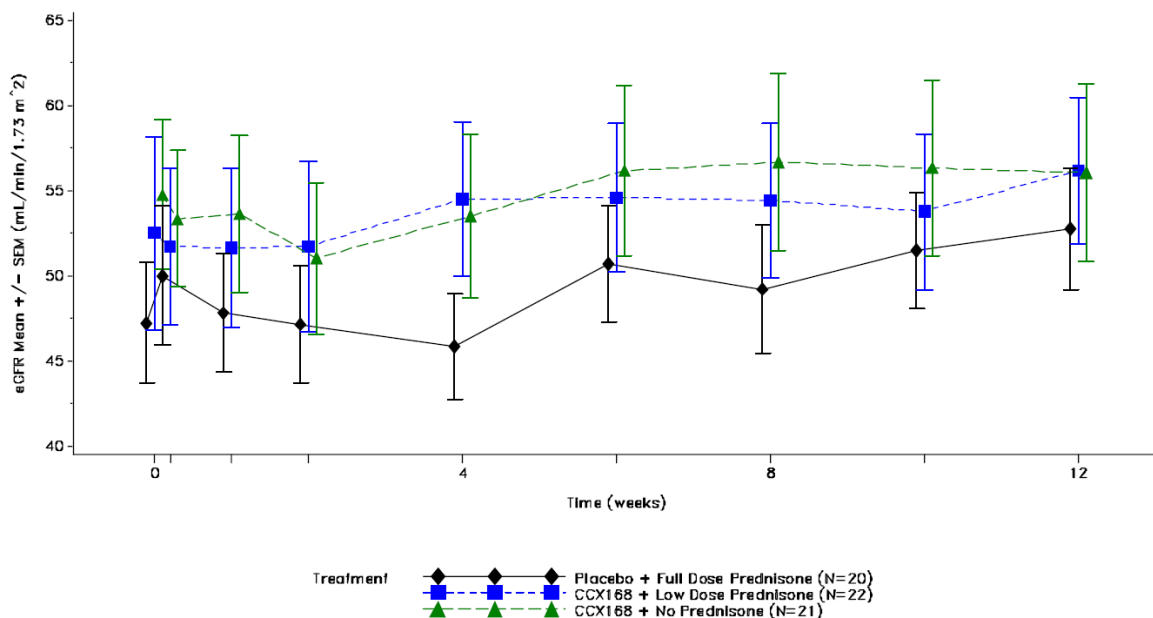


Abbildung 4-7: Entwicklung der Nierenfunktion (eGFR in ml/min/1,73 m²) in der CLEAR-Studie bis Studientag 85

Zu Studientag 85 wurde in der Gruppe A bei 11/20 Patienten eine mittlere eGFR von 47,64 ml/min/1,73 m² (SD = 13,55) berichtet, was im Schnitt einen prozentualen Anstieg von 24,17 % (SD = 26,04) bedeutete. In der Gruppe B erhöhte sich bei 13/22 Patienten die mittlere eGFR auf 54,38 ml/min/1,73 m² (SD = 22,24) um durchschnittlich 21,61 % (SD = 25,38). Vergleichbare Werte wurden zu diesem Zeitpunkt auch von 11/21 Patienten der Gruppe C dokumentiert, die eine mittlere eGFR von 55,00 ml/min/1,73 m² (SD = 20,59) erreichten. Im Schnitt kam dies einer prozentualen Änderung von 1,23 % (SD = 20,02) im Vergleich zur Baseline gleich.

In der Nachbeobachtungsphase der Studie an Tag 169 lagen von 9/20 Patienten der Gruppe A Werte vor, die ähnlich wie an Studientag 85 eine eGFR von 47,89 ml/min/1,73 m² (SD = 14,78) vorwiesen. Im Vergleich zur Baseline wurde somit eine prozentuale Änderung der eGFR von 27,89 % (SD = 33,43) an Tag 169 erreicht. Auch in der Gruppe C war die eGFR von Studientag 85 und 169 mit 54,2 ml/min/1,73 m² (SD = 24,71) vergleichbar, machte aber im Vergleich zur Baseline im Schnitt keine Änderung aus (0,1 %, SD = 30,12). Nur in der Gruppe B wurde die eGFR an Tag 169 bei 11/22 Patienten weiter erhöht – und zwar im Schnitt auf 62,00 ml/min/1,73 m² (SD = 26,6) um 31,12 % (SD = 47,70) im Vergleich zur Baseline.

Für einen Vergleich der Gruppen wurde eine MMRM- sowie Sensitivitätsanalyse (ANCOVA) durchgeführt. Es ergaben sich für keinen Studienzeitpunkt in keiner der Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen, was vermutlich auf die geringe Stichprobengröße und große Spannweiten der eGFR-Ergebnisse zurückzuführen sind. Dennoch zeichnete sich für alle beobachteten Zeitpunkte ein positiver Trend hinsichtlich einer Verbesserung der Nierenfunktion unter der Behandlung mit Avacopan gegenüber dem Kontrollarm mit Avacopan-Placebo ab.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der ADVOCATE-Studie hatte sich in beiden Behandlungsarmen die Nierenfunktion gemessen als eGFR im Vergleich zur Baseline verbessert. Die durchschnittliche Erhöhung der eGFR fiel jedoch unter der Behandlung mit Avacopan sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu 52 deutlich höher als unter Prednison-Behandlung aus. Beispielsweise hatte sich zu Studienwoche 52 im Vergleich zur Baseline die eGFR durchschnittlich in der Avacopan-Gruppe bei 119/134 Patienten um 7,7 mL/min/1,72 m² (SD = 16,93) auf 53,2 mL/min/1,72 m² (SD = 24,09) erhöht. In der Prednison-Gruppe hingegen fiel die mittlere Erhöhung zu diesem Zeitpunkt bei 125/134 Patienten mit 4,3 mL/min/1,72 min² (SD = 16,20) auf 50,5 mL/min/1,72 m² (SD = 22,09) geringer aus. Der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans war zu Studienwoche 26 und 52 statistisch signifikant (Woche 26: Hedges'g = 0,1257; 95 %-KI = [-0,1247; 0,3762]; p = 0,0460; Woche 52: Hedges'g = 0,1380; 95 %-KI = [-0,1146; 0,3906]; p = 0,0294).

Diese Ergebnisse wurden in der CLEAR-Studie bestätigt. Über die Studiendauer trat unter der Therapie mit Avacopan numerisch betrachtet eine stärkere Verbesserung der eGFR ein. Im Gegensatz zur ADVOCATE-Studie, in der es während der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne Studienmedikation zu einer geringfügigen Verschlechterung der eGFR kam, war die eGFR in der Nachbeobachtungsphase in der CLEAR-Studie vergleichbar oder hatte sich verbessert.

In Abhängigkeit der eGFR zur Baseline sprachen die Patienten der ADVOCATE-Studie unterschiedlich auf die Therapie an. Lag eine schwere Schädigung der Nierenfunktion mit einer durchschnittlichen eGFR von < 30 mL/min/1,72 m² bzw. ein CKD-Stadium 4 oder eine mittlere Schädigung mit einer eGFR von durchschnittlich 30-59 mL/min/1,72 m² bzw. ein CKD-Stadium 3 vor, war in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung der Nierenfunktion

eingetreten. Bei einer schweren Nierenschädigung (CKD-Stadium 4) war die Behandlung von Avacopan im Vergleich zur Prednison-Behandlung statistisch signifikant, bei einer mittleren Schädigung (CKD-Stadium 3) zumindest numerisch überlegen. Patienten, die zur Baseline eine schwere Nierenfunktionseinschränkung vorwiesen und dem CKD-Stadium 4 zugeteilt wurden, zeigten über die Studiendauer eine so deutliche Verbesserung der eGFR, dass sie durchschnittlich zum Studienende dem besseren CKD-Stadium 3 zugewiesen werden konnten. Unter der Therapie hatte sich somit die Nierenfunktion so stabilisiert, dass sie nur noch unter einer moderaten Nierenfunktionseinschränkung litten. Patienten im CKD-Stadium 3 kamen zum Studienende nicht über dieses Stadium hinaus. Lag hingegen nur eine geringfügige Schädigung der Nierenfunktion von $> 59 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ (CKD-Stadium 2) vor, so hatte sich die eGFR in beiden Behandlungsarmen über die Studiendauer ähnlich, aber weiterhin im CKD-Stadium 2 verbleibend, verschlechtert.

So wurde zu Woche 26 in der Subgruppe der Patienten des CKD-Stadiums 4 ($e\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1,72 m}^2$) zur Baseline in der Avacopan-Gruppe bei 46/52 Patienten eine mittlere Erhöhung der eGFR von durchschnittlich $10,4 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ ($\text{SD} = 12,42$) auf $31,5 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ ($\text{SD} = 12,95$) im Vergleich zur Baseline berichtet, während 42/48 Patienten der Prednison-Gruppe einen Anstieg der eGFR von nur $6,7 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ ($\text{SD} = 10,62$) auf $28,5 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ ($\text{SD} = 10,90$) verzeichneten (Hedges'g = 0,2222; 95 %-KI = [-0,2034; 0,6477]; $p = 0,0361$). In Studienwoche 52 setzte sich die Verbesserung der Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen fort und fiel in der Avacopan-Gruppe erneut statistisch signifikant höher aus (Hedges'g = 0,3021; 95 %-KI = [-0,1269; 0,7311]; $p = 0,0050$). Ausgehend vom CKD-Stadium 4 hatte sich die eGFR der Patienten somit so stark verbessert, dass sie zum Studienende ins CKD-Stadium 3 zugeteilt werden konnten.

Bei den Patienten des CKD-Stadiums 3 ($e\text{GFR} 30\text{-}59 \text{ mL/min/1,72 m}^2$) zur Baseline wurde beispielsweise zu Studienwoche 26 eine durchschnittliche eGFR von $47,9 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ ($\text{SD} = 9,55$) bei 51/51 Patienten der Prednison-Gruppe und von $49,1 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ ($\text{SD} = 13,07$) bei 44/46 Patienten der Avacopan-Gruppe berichtet. Dies entsprach einer absoluten Verbesserung der eGFR im Vergleich zu Baseline von $5,2 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ ($\text{SD} = 9,12$) in der Prednison-Gruppe und von $7,9 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ ($\text{SD} = 12,76$) in der Avacopan-Gruppe. Die Einteilung ins CKD-Stadium 3 blieb über die Studiendauer bestehen.

Im Vergleich dazu hatte sich zu Studienwoche 26 bei Patienten des CKD-Stadiums 2 ($e\text{GFR} > 59 \text{ mL/min/1,72 m}^2$) zur Baseline die eGFR bei 34/35 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um $-5,4 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ ($\text{SD} = 22,91$) auf $76,3 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ ($\text{SD} = 22,23$) und bei 31/33 Patienten der Avacopan-Gruppe um $-3,3 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ ($\text{SD} = 16,38$) auf $84,0 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ ($\text{SD} = 22,01$) reduziert. Trotz der Verschlechterung der eGFR wiesen die Patienten zum Studienende im Durchschnitt weiterhin eine milde Nierenfunktionseinschränkung (CKD-Stadium 2) vor.

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass insbesondere Patienten mit einer schweren bis mittleren Nierenschädigung gemessen als eGFR von der Therapie mit Avacopan im Vergleich zur Therapie mit Prednison profitieren. Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (CKD-Stadium 4) wiesen zum Studienende nur noch eine

moderate Nierenfunktionseinschränkung (CDK-Stadium 3) vor. Weder Prednison noch Avacopan konnten den Zustand der Nierenfunktion bei Patienten mit einer hohen eGFR bzw. geringfügigen Nierenschädigung (CKD-Stadium 2) stabilisieren oder verbessern.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden durchgeführten RCT-Studien ADVOCATE und CLEAR sind aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten geeignet. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Endpunkte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten während der Studien erhoben wurden, sodass kein Vergleich der Studienergebnisse möglich ist.

4.3.1.3.1.9 Albuminurie – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Albuminurie

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend	<p>Urinäres Albumin-Kreatinin Verhältnis (UACR)</p> <p>Albuminurie wurde als die prozentuale Veränderung des Verhältnisses aus dem Protein Albumin und dem Stoffwechsel-Metaboliten Kreatinin im Urin (urinäres Albumin-Kreatinin Verhältnis; UACR) operationalisiert. Für die Erhebung der UACR wurde zu bei jeder Studienvisite vor der Einnahme der Studienmedikation eine Probe des Mittelstrahl-Urins gesammelt, die daraufhin auf Hämaturie, Erythrozyten und Albuminurie (Proteinurie) in Form des UACR getestet wurden. Die Urinproben wurden daraufhin zur Analyse an ein Zentrallabor gesandt. Mikroskopische Untersuchungen wurden dann durchgeführt, wenn ein urinärer Teststreifen positiv auf Blutzellen, Erythrozyten, Nitrit oder Proteine ausfiel.</p> <p>Albuminurie/Proteinurie wurde erhoben, indem die Albumin- und die Kreatininkonzentration im Zentrallabor gemessen und daraufhin dort der UACR errechnet wurde. Die Ergebnisse werden als mg Albumin/g Kreatinin dargestellt.</p>
ADVOCATE	Da die Nierenerkrankung eine der wichtigsten Manifestationen der AAV ist, wird der Endpunkt Albuminurie in der Subgruppe der Patienten mit einer Nierenerkrankung bei Studienbeginn analysiert. Diese ist definiert als Patienten, die bei der Screening-

Untersuchung mindestens eine der Nierenkomponenten des BVAS aufweisen:

- Bluthochdruck
- Proteinurie >1+ oder >0,2 g/g Kreatinin
- Hämaturie ≥ 10 RBCs/hpf
- Erhöhtes Serumkreatinin (125 $\mu\text{mol/L}$)
- Anstieg des Serumkreatinins um >30% oder Abnahme der Kreatinin-Clearance um >25% gegenüber der vorherigen Bewertung.

Darüber hinaus müssen die Patienten bei Studienbeginn auch eine Albuminurie aufweisen, definiert als UACR von mindestens 10 mg/g Kreatinin.

Es werden die Ergebnisse der Patienten der Prednison- und der Avacopan-Gruppe gezeigt.

UACR – MMRM- bzw. ANCOVA-Analyse

Die primäre Analyse der prozentualen Veränderung der UACR (bei Patienten mit einer Nierenerkrankung und mit Albuminurie [UACR 10 mg/g Kreatin] zu Studienbeginn) gegenüber dem Ausgangswert über 52 Wochen wird in der ITT-Population unter Verwendung einer MMRM-Analyse mit Behandlungsgruppe (Prednison bzw. Avacopan), Besuch und Behandlung-zu-Besuch-Interaktion als Faktoren und dem Ausgangswert als Kovariate zur Baseline und in den Wochen 1, 2, 3, 4, 13, 26, 39 und 52 während des Behandlungszeitraums berechnet. Darüber hinaus wird UACR von der letzten Behandlung der Patienten und als Mittelwert in Form eines Gesamtergebnisses über die gesamte Behandlungszeit zusammengefasst.

Die kleinsten quadratischen (LS) Mittelwertunterschiede zwischen der Avacopan- und der Prednison-Gruppe bezogen auf die Veränderung vom Baselinewert zur Woche 52 werden log-rücktransformiert, um den um den Schätzwert für die Baseline-bereinigte prozentuale Verringerung der UACR im Vergleich zur Kontrollgruppe zu erhalten.

LS-Mittelwerte am Ende der Behandlung und in Woche 60 während der Nachbeobachtungsphase, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte stammen aus Kovarianzanalyse-Modellen (ANCOVA) mit der Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.

Hier werden deskriptiv zur Baseline, Studienwoche 26, 52 und 60 (Nachbeobachtungsphase) die UACR als Mittelwert, Geometrisches Mittel, Minimum, Median und Maximum dargestellt. Es wird der beobachtete Wert des UACR zum entsprechenden Messzeitpunkt und die prozentuale Veränderung zur Baseline gezeigt. Darüber hinaus wird ein Verhältnis angegeben, bei dem der gemessene Wert am jeweiligen Messstag durch den Wert zur Baseline geteilt wird. Außerdem wird der LS-Mittelwert mit dem Standardfehler und 95 %-igen Konfidenzintervall berechnet. Beim LS-Mittelwert der Behandlungsdifferenz wird außerdem ein zweiseitiger p-Wert berechnet, wobei die Fehlerrate vom Typ I bei $\alpha=0,05$ liegt.

Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.

Subgruppenanalyse

Auf Basis der UACR-Werte zur Baseline werden die Patienten der ITT-Population in zwei verschiedene Subgruppen in Abhängigkeit der Schwere der Albuminurie eingeordnet: Subgruppe A 10-300 mg/g und Subgruppe B >300 mg/g UACR. Wie oben beschrieben wird die Veränderung des UACR über 52 Wochen in jeder Subgruppe bewertet und dargestellt, allerdings wurden keine p-Werte erhoben.

CLEAR

Es wird eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse gezeigt, wobei die Patienten aller drei Studienphasen der CLEAR-Studie ihrer Medikation nach zusammengefasst werden. In der Gruppe A befinden sich die Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison (60 mg) verabreicht bekommen haben. Zur Gruppe B zählen die Patienten mit Avacopan

und niedrig dosiertem Prednison (20 mg). Die Gruppe C beinhaltet alle Patienten mit Avacopan und Prednison-Placebo. Die Patienten wurden zusätzlich mit Cyclophosphamid (Studienphasen 1 bis 3) oder Rituximab (Studienphase 3) behandelt.

UACR – MMRM- und Sensitivitätsanalyse

Die Untersuchung fand an den Tagen 1 (Baseline), 8, 15, 29, 57, 85, 113 und 169 statt. Die Ergebnisse werden deskriptiv als Mittelwert, geometrisches Mittel sowie als Median mit Minimum und Maximum zur Baseline, von Tag 85 und 169 dargestellt. Dieser Endpunkt traf laut Protokoll-Definition nur für diejenigen Patienten zu, bei denen zum Baseline-Zeitpunkt bereits eine Albuminurie nachgewiesen wurde.

Zudem wurden zwei weiterführende Analysen zum Gruppenvergleich durchgeführt, in denen die Differenzen der Werte im Zeitverlauf innerhalb der Gruppen zwischen den verschiedenen Gruppen als absolute und relative (prozentuale) Änderungen verglichen wurden. Für die MMRM- und ANCOVA-Analyse wurden die Werte log-transformiert. Die Konfidenzintervalle wurden auf den originalen Maßstab rück-transformiert.

In der MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine ANCOVA durchgeführt. Darin wurden die Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate genutzt. In beiden Analysen wurde der LS-Mittelwert der Differenz zwischen den Veränderungen zur Baseline in den verschiedenen Gruppen, errechnet und gemeinsam mit dem 95 %-igen Konfidenzintervall und dem p-Wert berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Albuminurie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLEAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ADVOCATE und CLEAR handelt es sich um doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien. Der Endpunkt Albuminurie wurde anhand von laborparametrischen Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass eine Verzerrung aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung nicht zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Albuminurie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-76: Änderung der Albuminurie dargestellt als Albumin-Kreatinin Verhältnis (UACR) in der ADVOCATE-Studie

	Prednison ^a (N = 128)			Avacopan ^a (N = 125)		
	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung
Baseline^d						
n	128	-	-	125	-	-
MW	654,62	-	-	835,23	-	-
GM	312,16	-	-	432,87	-	-
Min	11,0	-	-	20,0	-	-
Median	399,00	-	-	465,00	-	-
Max	5367,0	-	-	6461,0	-	-
26 Wochen						
n	118	118	118	113	113	113
MW	335,45	0,61	-	400,42	0,88	-
GM	91,84	0,30	-70,13	151,46	0,37	-63,46
Min	2,0	0,0	-98,9	3,0	0,0	-98,2
Median	104,00	0,33	-66,70	188,00	0,37	-63,20
Max	4000,0	13,8	1276,0	4704,0	25,3	2425,0
LS-MW (SEM)	-	0,30 (1,095)	-	-	0,37 (1,097)	-
LS-MW 95 %-KI	-	0,25; 0,35	-	-	0,31; 0,44	-
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	-	-	1,25 (1,138)	-
LS-MW Verhältnis	-	-	-	-	0,97; 1,61	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 128)			Avacopan ^a (N = 125)		
	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung
95 %-KI						
LS-MW Verhältnis p-Wert	-	-	-	-	0,0885	-
52 Wochen						
n	114	114	114	109	109	109
MW	252,01	0,47	-	320,38	0,55	-
GM	74,94	0,24	-76,29	113,47	0,26	-73,62
Min	3,0	0,0	-99,2	3,0	0,0	-98,5
Median	78,00	0,25	-74,55	111,00	0,27	-72,80
Max	1881,0	5,2	419,1	3793,0	4,4	335,0
LS-MW (SEM)	-	0,23 (1,096)	-	-	0,26 (1,098)	-
LS-MW 95 %-KI	-	0,19; 0,28	-	-	0,22; 0,31	-
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	-	-	1,12 (1,141)	-
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	-	-	0,86; 1,45	-
LS-MW Verhältnis p-Wert	-	-	-	-	0,3991	-
60 Wochen^e						
n	106	106	106	106	106	106
MW	263,07	0,53	-	318,73	0,62	-
GM	81,62	0,25	-74,97	104,29	0,26	-74,49
Min	2,0	0,0	-99,5	2,0	0,0	-98,5
Median	85,00	0,26	-74,45	108,50	0,25	-75,00
Max	1772,0	4,3	335,0	2788,0	9,7	865,0
LS-MW (SEM)	-	0,25 (1,135)	-	-	0,26 (1,135)	-
LS-MW 95 %-KI	-	0,19; 0,32	-	-	0,20; 0,33	-
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	-	-	1,06 (1,197)	-
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	-	-	0,74; 1,51	-

	Prednison ^a (N = 128)			Avacopan ^a (N = 125)		
	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung
LS-MW Verhältnis p-Wert	-	-	-	-	0,7504	-
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; GM: Geometrisches Mittel; SEM: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LS: Last Square; UACR: urinäres Albumin:Kreatinin Verhältnis</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung und Albuminurie zur Baseline dargestellt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b UACR wird in der Einheit mg Albumin/g Kreatinin angegeben.</p> <p>^c Das Verhältnis ist für jeden Patienten definiert als der gemessene Wert am jeweiligen Messtag geteilt durch den Wert zur Baseline.</p> <p>^d Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^e Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>						

In der Tabelle 4-76 ist die Änderung der Albuminurie, angegeben als urinäres Albumin:Kreatinin Verhältnis (UACR), bei Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie dargestellt. Es wurden nur die Ergebnisse der Patienten erhoben, die zur Baseline unter einer Nierenerkrankung und einer Albuminurie litten. Zur Baseline wiesen 128/128 Patienten der Prednison-Gruppe eine Albuminurie im geometrischen Mittel (GM) von 312,16 mg/g und 125/125 Patienten der Avacopan-Gruppe von 432,87 mg/g auf.

Nach 26 Studienwochen hat sich das Albumin:Kreatinin Verhältnis in beiden Behandlungsarmen reduziert und belief sich bei 118/128 Patienten der Prednison-Gruppe auf 91,84 mg/g (GM) bzw. bei 113/125 Patienten der Avacopan-Gruppe auf 151,46 mg/g (GM). Somit hatte sich die Albuminurie im Vergleich zur Baseline um -70,13 % (GM) in der Prednison-Gruppe und um -63,46 % (GM) in der Avacopan-Gruppe verbessert.

Dieser Trend setzte sich auch zu Studienwoche 52 fort. Im Vergleich zur Baseline wurde eine Reduktion der Albuminurie im Prednison-Arm von -76,29 % (GM) auf 74,94 mg/g (GM) bei 114/128 Patienten und im Avacopan-Arm von -73,62 % (GM) auf 113,47 mg/g (GM) bei 109/125 Patienten berichtet.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der nicht mehr mit Prednison oder Avacopan behandelt wurde, nahm die Albuminurie bei 106/128 Patienten der Prednison-Gruppe im Vergleich zu Studienwoche 52 wieder zu und lag bei 81,62 mg/g (GM). Im Vergleich dazu wurde im Avacopan-Arm bei 106/125 Patienten eine weitere Reduktion auf 104,29 mg/g (GM) dokumentiert.

Zu keinem Zeitpunkt lagen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede vor.

Tabelle 4-77: Änderungen der Albuminurie gemessen als UACR in der ADVOCATE-Studie; UACR 10 bis 300 mg/g

	Prednison ^a (N = 54)			Avacopan ^a (N = 44)		
	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung
Baseline^d						
n	54	-	-	44	-	-
MW	112,80	-	-	141,55	-	-
GM	83,05	-	-	111,84	-	-
Min	11,0	-	-	20,0	-	-
Median	74,50	-	-	133,00	-	-
Max	291,0	-	-	300,0	-	-
26 Wochen						
n	50	50	50	41	41	41
MW	97,40	0,77	-	118,54	1,52	-
GM	23,72	0,29	-71,01	52,84	0,45	-54,74
Min	2,0	0,0	-97,4	3,0	0,0	-97,0
Median	16,50	0,29	-70,50	66,00	0,53	-47,30
Max	2518,0	13,8	1276,0	808,0	25,3	2425,0
LS-MW (SEM)	-	0,26 (1,164)	-	-	0,45 (1,182)	-
LS-MW 95 %-KI	-	0,19; 0,35	-	-	0,32; 0,63	-
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	-	-	1,72 (1,254)	-
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	-	-	1,10; 2,69	-
52 Wochen						
n	46	46	46	39	39	39
MW	60,48	0,54	-	81,85	0,75	-
GM	19,98	0,25	-75,32	34,76	0,28	-71,92
Min	3,0	0,0	-96,6	3,0	0,0	-98,5
Median	16,00	0,26	-73,60	46,00	0,34	-66,30
Max	950,0	5,2	419,1	526,0	4,4	335,0
LS-MW (SEM)	-	0,21 (1,169)	-	-	0,29 (1,185)	-
LS-MW 95 %-KI	-	0,15; 0,29	-	-	0,21; 0,40	-
LS-MW Verhältnis	-	-	-	-	1,37 (1,261)	-

	Prednison ^a (N = 54)			Avacopan ^a (N = 44)		
	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung
(SEM)						
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	-	-	0,87; 2,17	-
60 Wochen^e						
n	42	42	42	38	38	38
MW	66,69	0,64	-	84,61	0,94	-
GM	24,33	0,30	-69,76	32,84	0,29	-70,76
Min	2,0	0,0	-96,9	2,0	0,0	-98,5
Median	21,00	0,28	-72,40	30,00	0,27	-72,90
Max	796,0	4,3	335,0	454,0	9,7	865,0
LS-MW (SEM)	-	0,28 (1,236)	-	-	0,32 (1,249)	-
LS-MW 95 %- KI	-	0,18; 0,43	-	-	0,20; 0,50	-
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	-	-	1,14 (1,364)	-
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	-	-	0,62; 2,12	-
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; GM: Geometrisches Mittel; SEM: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LS: Last Square; UACR: urinäres Albumin:Kreatinin Verhältnis</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung und Albuminurie zur Baseline dargestellt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b UACR wird in der Einheit mg Albumin/g Kreatinin angegeben.</p> <p>^c Das Verhältnis ist für jeden Patienten definiert als der gemessene Wert am jeweiligen Messtag geteilt durch den Wert zur Baseline.</p> <p>^d Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^e Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>						

Tabelle 4-77 zeigt die Änderung der Albuminurie, dargestellt als urinäres Albumin:Kreatinin Verhältnis (UACR), bei Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie, die zur Baseline eine Nierenerkrankung und eine Albuminurie von 10-300 mg/g vorwiesen. Zur Baseline wurde bei 54/54 Patienten der Prednison-Gruppe eine Albuminurie im geometrischen Mittel (GM) von 83,95 mg/g und bei 44/44 Patienten der Avacopan-Gruppe von 111,84 mg/g berichtet.

Nach 26 Studienwochen wurde die Albuminurie im Vergleich zur Baseline um -71,01 % in der Prednison-Gruppe bei 50/54 Patienten auf 23,72 mg/g (GM) reduziert. In der Avacopan-Gruppe hingegen wurde bei 41/44 Patienten nur eine Reduktion von -54,74 % (GM) auf 118,54 mg/g (GM) beobachtet.

Nach Studienwoche 52 fiel die Reduktion der Albuminurie in der Prednison-Gruppe bei 46/54 Patienten im Vergleich zur Baseline erneut höher aus als in der Avacopan-Gruppe, und zwar um -75,32 % (GM), sodass eine Albuminurie von 19,98 mg/g (GM) vorlag. Bei 39/44 Patienten der Avacopan-Gruppe wurde eine Albuminurie von 34,76 mg/g (GM) erzielt, was entsprechend einer Reduktion von -71,92 % (GM) entsprach.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne Studienmedikation blieb die Albuminurie bei 38/44 Patienten der Avacopan-Gruppe im Vergleich zu Studienwoche 52 stabil und betrug 32,84 mg/g (GM). In der Prednison-Gruppe hatte sich der Wert im Vergleich zu Studienwoche 52 wieder erhöht und belief sich nun auf 24,33 mg/g (GM).

Tabelle 4-78: Änderungen der Albuminurie gemessen als UACR in der ADVOCATE-Studie; UACR > 300 mg/g

	Prednison ^a (N = 74)			Avacopan ^a (N = 81)		
	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung
Baseline^d						
n	74	-	-	81	-	-
MW	1050,00	-	-	1212,05	-	-
GM	820,36	-	-	902,90	-	-
Min	306,0	-	-	323,0	-	-
Median	722,00	-	-	794,00	-	-
Max	5367,0	-	-	6461,0	-	-
26 Wochen						
n	68	68	68	72	72	72
MW	510,49	0,48	-	560,93	0,52	-
GM	248,51	0,31	-69,47	275,90	0,32	-67,65
Min	6,0	0,0	-98,9	8,0	0,0	-98,2
Median	238,50	0,35	-65,30	290,00	0,34	-65,65
Max	4000,0	2,5	145,4	4704,0	3,0	201,5
LS-MW (SEM)	-	0,32 (1,117)	-	-	0,33 (1,113)	-
LS-MW 95 %-KI	-	0,26; 0,39	-	-	0,27; 0,41	-
LS-MW Verhältnis	-	-	-	-	1,05 (1,166)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 74)			Avacopan ^a (N = 81)		
	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung
(SEM)						
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	-	-	0,77; 1,42	-
52 Wochen						
n	68	68	68	70	70	70
MW	381,57	0,43	-	453,27	0,45	-
GM	183,24	0,23	-76,93	219,38	0,25	-74,52
Min	7,0	0,0	-99,2	18,0	0,0	-96,7
Median	226,50	0,24	-75,75	229,50	0,24	-76,25
Max	1881,0	1,6	63,6	3793,0	4,3	329,2
LS-MW (SEM)	-	0,25 (1,118)	-	-	0,25 (1,115)	-
LS-MW 95 %- KI	-	0,20; 0,31	-	-	0,20; 0,31	-
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	-	-	1,01 (1,169)	-
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	-	-	0,74; 1,38	-
60 Wochen^e						
n	64	64	64	68	68	68
MW	391,94	0,47	-	449,56	0,44	-
GM	180,65	0,22	-77,89	198,91	0,24	-76,36
Min	5,0	0,0	-99,5	9,0	0,0	-98,3
Median	215,50	0,22	-78,05	225,50	0,24	-75,85
Max	1772,0	3,3	227,0	2788,0	3,2	223,4
LS-MW (SEM)	-	0,22 (1,171)	-	-	0,24 (1,116)	-
LS-MW 95 %- KI	-	0,16; 0,30	-	-	0,17; 0,32	-
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	-	-	1,07 (1,246)	-
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	-	-	0,69; 1,65	-
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; GM: Geometrisches Mittel; SEM: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LS: Last Square; UACR: urinäres Albumin:Kreatinin Verhältnis						
Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung und Albuminurie zur Baseline dargestellt.						

Prednison ^a (N = 74)			Avacopan ^a (N = 81)		
UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung	UACR ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden. ^b UACR wird in der Einheit mg Albumin/g Kreatinin angegeben. ^c Das Verhältnis ist für jeden Patienten definiert als der gemessene Wert am jeweiligen Messtag geteilt durch den Wert zur Baseline. ^d Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben. ^e Findet in der Nachbeobachtungsphase statt					

Tabelle 4-78 zeigt die Änderung der Albuminurie bei Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie, die zur Baseline eine Nierenerkrankung eine Albuminurie > 300 mg/g vorwiesen. Die Albuminurie wird als urinäres Albumin:Kreatinin Verhältnis (UACR) angegeben und belief sich im geometrischen Mittel (GM) zur Baseline bei 74/74 Patienten der Prednison-Gruppe auf 820,36 mg/g und bei 81/81 Patienten der Avacopan-Gruppe auf 902,90 mg/g.

Zu Studienwoche 26 wurde bei 68/74 Patienten der Prednison-Gruppe eine mittlere Albuminurie von 248,51 mg/g (GM) und bei 72/81 Patienten der Avacopan-Gruppe von 275,90 mg/g (GM) berichtet. Dies entsprach einer Verbesserung des Albumin:Kreatinin Verhältnisses von -69,47 % (GM) in der Prednison-Gruppe und von -67,65 % (GM) in der Avacopan-Gruppe.

Zu Studienwoche 52 hat sich in beiden Behandlungsarmen die Albuminurie weiter verbessert. Im Schnitt lag bei 68/74 Patienten der Prednison-Gruppe eine Albuminurie von 183,24 mg/g (GM) und bei 70/81 Patienten der Avacopan-Gruppe von 219,38 mg/g (GM) vor. Im Vergleich zur Baseline hatte sich somit die Albuminurie in der Prednison-Gruppe um -76,93 % (GM) und in der Avacopan-Gruppe um -74,52 % (GM) reduziert.

In der Prednison-Gruppe blieb das Albumin:Kreatinin Verhältnis in der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne Studienmedikation stabil und belief sich bei 64/74 auf 180,65 mg/g (GM). In der Avacopan-Gruppe hingegen wurde die Albuminurie im Vergleich zur Baseline weiter reduziert und betrug nun bei 68/81 Patienten 198,91 mg/g (GM).

CLEAR-Studie

Tabelle 4-79: Änderung der Albuminurie dargestellt als Albumin:Kreatinin Verhältnis (UACR) in der CLEAR-Studie – MMRM- und Sensitivitätsanalyse

Gruppe	A (N = 20)			B (N = 22)			C (N = 20)		
	UACR ^a	Verhältnis ^b	Prozentuale Änderung	UACR ^a	Verhältnis ^b	Prozentuale Änderung	UACR ^a	Verhältnis ^b	Prozentuale Änderung
Baseline^c									
n	20	-	-	22	-	-	20	-	-
MW	755,550	-	-	496,182	-	-	536,950	-	-
GM	317,642	-	-	278,602	-	-	279,762	-	-
Min	28,00	-	-	24,00	-	-	25,00	-	-
Median	370,500	-	-	252,000	-	-	359,000	-	-
Max	5962,00	-	-	2459,00	-	-	3051,00	-	-
Tag 85									
n	20	20	20	20	20	20	18	18	18
MW	454,950	0,969	-3,10	411,550	0,658	-34,18	527,278	0,848	-15,21
GM	252,098	0,794	-71,1	126,959	0,438	-89,2	158,406	0,569	-85,9
Min	13,00	0,29	-18,25	9,00	0,11	-48,67	18,00	0,14	-48,93
Median	276,000	0,817	131,7	144,500	0,513	173,1	153,000	0,511	360,3
Max	2197,00	2,32	20	2173,00	2,73	20	5280,00	4,60	18
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,0060	-	-	0,2018	-
LS-MW	-	-	-	-	0,49	-	-	0,71	-
95 %-KI	-	-	-	-	0,29; 0,81	-	-	0,42; 1,20	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 20)			B (N = 22)			C (N = 20)		
	UACR ^a	Verhältnis ^b	Prozentuale Änderung	UACR ^a	Verhältnis ^b	Prozentuale Änderung	UACR ^a	Verhältnis ^b	Prozentuale Änderung
ANCOVA									
p-Wert	-	-	-	-	0,0221	-	-	0,1834	-
LS-MW	-	-	-	-	0,54	-	-	0,70	-
95 %-KI	-	-	-	-	0,32; 0,91	-	-	0,41; 1,19	-
Tag 169^d									
n	18	18	18	19	19	19	17	17	17
MW	399,389	0,704	-29,63	340,368	0,897	-10,29	740,176	1,258	25,80
GM	165,784	0,518	-83,0	103,101	0,383	-97,5	208,536	0,702	-88,5
Min	5,00	0,17	-57,53	5,00	0,03	-62,62	20,00	0,11	-26,42
Median	196,000	0,425	48,5	247,000	0,374	263,9	144,000	0,736	362,8
Max	2547,00	1,49	18	1430,00	3,64	19	6531,00	4,63	17
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,2457	-	-	0,2301	-
LS-MW	-	-	-	-	0,73	-	-	1,39	-
95 %-KI	-	-	-	-	0,44; 1,24	-	-	0,81; 2,38	-
ANCOVA									
p-Wert	-	-	-	-	0,3782	-	-	0,5132	-
LS-MW	-	-	-	-	0,71	-	-	1,29	-
95 %-KI	-	-	-	-	0,33; 1,54	-	-	0,59; 2,83	-
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; GM: Geometrisches Mittel; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; UACR: urinäres Albumin-Kreatinin Verhältnis									

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 20)			B (N = 22)			C (N = 20)		
	UACR ^a	Verhältnis ^b	Prozentuale Änderung	UACR ^a	Verhältnis ^b	Prozentuale Änderung	UACR ^a	Verhältnis ^b	Prozentuale Änderung
^a UACR wird in der Einheit mg Albumin/g Kreatinin ^b Das Verhältnis ist für jeden Patienten definiert als der gemessene Wert am jeweiligen Messtag geteilt durch den Wert zur Baseline. ^c Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation. ^d Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden. Es werden nur die Ergebnisse der Patienten berichtet, die zur Baseline eine Albuminurie vorwiesen. Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg) Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg) Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo									

In der Tabelle 4-79 und in der Abbildung 4-8 werden der zeitliche Verlauf der Albuminurie der Patienten der CLEAR-Studie dargestellt. Albuminurie wurde als urinäres Albumin:Kreatinin Verhältnis (UACR) angegeben. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C beschrieben. Es werden nur die Ergebnisse der Patienten der ITT-Population gezeigt, die zur Baseline eine Albuminurie vorwiesen.

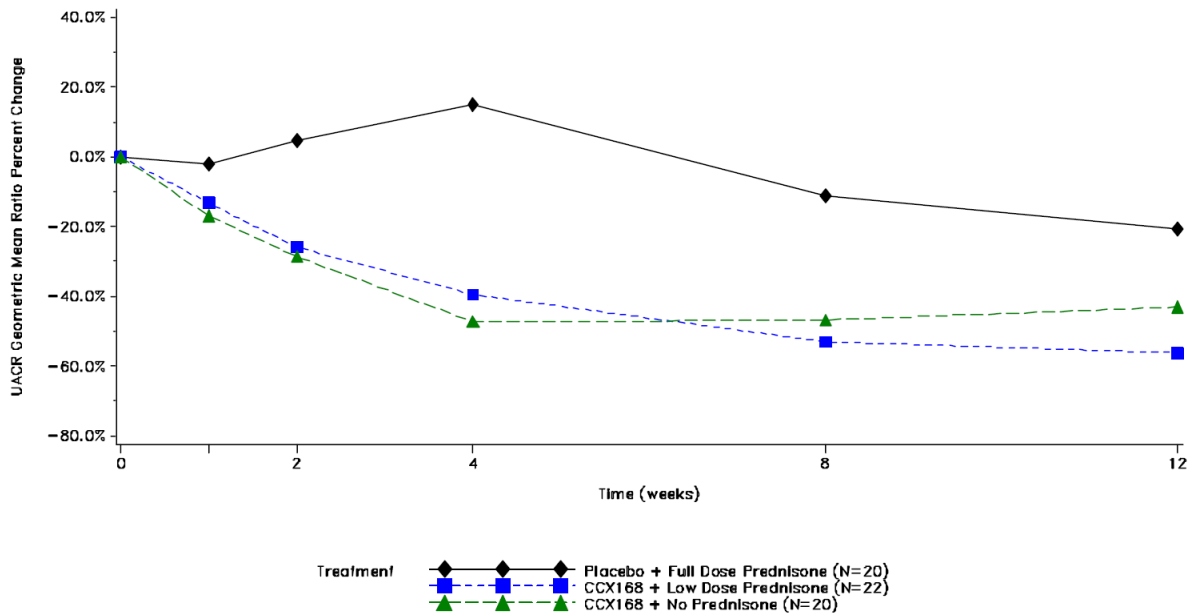


Abbildung 4-8: Entwicklung der Albuminurie in der CLEAR-Studie bis Studientag 85

Zur Baseline wiesen 20/20 Patienten der Gruppe A, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten, eine Albuminurie von 317,642 mg/g im geometrischen Mittel (GM) auf. Bei 22/22 Patienten der Gruppe B, die mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison behandelt wurden, betrug das Albumin:Kreatinin Verhältnis 278,602 mg/g (GM). 20/20 Patienten der Gruppe C, die Avacopan und Prednison-Placebo erhielten, wiesen zur Baseline eine Albuminurie von 279,762 mg/g (GM) auf.

Zu Studientag 85 reduzierte sich das Albumin:Kreatinin Verhältnis auf durchschnittlich 252,1 mg/g bei 20/20 Patienten der Gruppe A, was einer prozentualen Änderung von -71,1 % (GM) im Vergleich zu Baseline entsprach. In der Gruppe B wurde zu diesem Zeitpunkt bei 20/22 Patienten eine Albuminurie von 126,96 mg/g berichtet. Im Vergleich zur Baseline war somit eine Reduktion von -89,2 % (GM) eingetreten, die laut MMRM-Analyse im Vergleich zu Gruppe A statistisch signifikant war (95 %-KI = [0,29; 0,81]; $p = 0,0060$). Bei 18/20 Patienten der Gruppe C wurde zu Studientag 85 eine Änderung von -85,9 % im Vergleich zur Baseline und eine Albuminurie von 158,41 mg/g (GM) dokumentiert. Dieser Effekt war im Vergleich zur Gruppe A nicht statistisch signifikant.

In der Nachbeobachtungsphase zu Tag 169 konnte bei 18/20 Patienten der Gruppe A und bei 19/22 Patienten der Gruppe B eine weitere Reduktion der Albuminurie beobachtet werden. Im Vergleich zur Baseline reduzierte sich der Wert in der Gruppe A um -83,0 % (GM) auf 165,78 mg/g (GM) und in der Gruppe B um -97,5 % (GM) auf 103,101 mg/g (GM). In der Gruppe C stieg die Albuminurie der 17/20 Patienten auf 208,57 mg/g (GM) an und erreichte fast den Wert zur Baseline, obschon insgesamt eine Abnahme von -88,5 % (GM) zu verzeichnen war. In der Nachbeobachtungsphase waren die Behandlungseffekte nicht statistisch signifikant.

Die Verbesserung der Albuminurie war in der Studienphase stärker eingetreten als in der Nachbeobachtungsphase, in der nicht mehr mit Avacopan, Prednison oder den entsprechenden Placebos behandelt wurde. Die größte Reduktion des Albumin:Kreatinin Verhältnisses wurde in der Studienphase bei den Patienten erzielt, die Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten. Im Vergleich zu Avacopan-Placebo und Prednison war somit unter der Behandlung mit Avacopan eine größere Reduktion der UACR eingetreten und damit eine Verbesserung der Albuminurie zu beobachten.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der ADVOCATE-Studie wurde in beiden Behandlungsarmen die Albuminurie über die Zeit unter der Therapie verbessert. Hierbei war die Reduktion des UACR zwischen Prednison und Avacopan miteinander vergleichbar, es lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor. Beispielsweise belief sich die Albuminurie zur Studienwoche 26 bei 118/128 Patienten der Prednison-Gruppe auf 91,84 mg/g (GM) und bei 113/125 Patienten der Avacopan-Gruppe auf 151,46 mg/g (GM), was einer Verbesserung im Vergleich zur Baseline von -70,13 % (GM) bzw. von -63,46 % (GM) entsprach.

Dieser Trend wurde von der CLEAR-Studie bestätigt. Über die Zeit wurde eine Verbesserung der Albuminurie erzielt. Zu Studientag 85 reduzierte sich das Albumin:Kreatinin Verhältnis bei 20/20 Patienten der Gruppe A, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten, um -71,1 % (GM) im Vergleich zu Baseline. 18/20 Patienten der Gruppe C, die Avacopan und Prednison-Placebo einnahmen, fiel der Verbesserung von -85,9 % (GM) hingegen deutlich größer aus. Laut MMRM-Analyse war der Behandlungseffekt zwischen der Gruppe A und der Gruppe B bei 20/22 Patienten, die Avacopan und niedrig dosiertes Prednison verabreicht bekommen haben, mit einer Reduktion von -89,2 % (GM) im Vergleich zur Baseline, statistisch signifikant (95 %-KI = [0,29; 0,81]; $p = 0,0060$).

In Abhängigkeit der Albuminurie zur Baseline trat sowohl unter Prednison als auch unter Avacopan eine Reduktion der Albuminurie ein. Lag bei den Patienten eine geringe Albuminurie zur Baseline von 10-300 mg/g vor, so wurde in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Albumin:Kreatinin Verhältnisses beobachtet, jedoch war das Ausmaß der Verbesserung unter Prednison-Behandlung größer. So wurde zu Studienwoche 26 eine Reduktion im Vergleich zur Baseline von -71,01 % in der Prednison-Gruppe bei 50/54 Patienten und bei 41/44 Patienten der Avacopan-Gruppe von -54,74 % (GM) erzielt. Zu Studienwoche 52 fiel der Unterschied

zwischen beiden Behandlungen geringer aus. Die Reduktion der Albuminurie belief sich nun bei 46/54 Patienten der Prednison-Gruppe auf -75,32 % (GM) und bei 39/44 Patienten der Avacopan-Gruppe auf -71,92 % (GM). Auch bei erhöhter Albuminurie von > 300 mg/g zur Baseline war die Reduktion der Albuminurie unter der Therapie mit Prednison im Vergleich zur Therapie mit Avacopan numerisch betrachtet geringfügig überlegen. Beispielsweise wurde zu Studienwoche 26 eine Verbesserung von -69,47 % (GM) in der Prednison-Gruppe und von -67,65 % (GM) in der Avacopan-Gruppe berichtet. Da keine weiterführenden statistischen Analysen durchgeführt wurden, kann keine Aussage zu möglichen statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden getroffen werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden durchgeführten RCT-Studien ADVOCATE und CLEAR sind aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten geeignet. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Endpunkte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten während der Studien erhoben wurden, sodass kein Vergleich der Studienergebnisse möglich ist.

4.3.1.3.1.10 Entzündungsaktivität der Niere – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung von Entzündungsaktivität der Niere

Studie	Operationalisierung
Studientübergreifend	Urinäres MCP-1:Kreatinin-Verhältnis Die Entzündungsaktivität der Niere wurde über das MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1):Kreatinin Verhältnis im Urin bestimmt. Bei jeder Studienvisite wurde vor der Einnahme der Studienmedikation eine Probe des Mittelstrahl-Urins gesammelt, die in einem Zentrallabor weiter untersucht wurde. Mit Hilfe eines ELISA wurden die Urin-Kreatinin und die MCP-1 Konzentration gemessen. Anschließend wurde die MCP-1-Konzentration auf das Kreatinin standardisiert und als pg MCP-1/mg Kreatinin dargestellt.
ADVOCATE	Da die Nierenerkrankung eine der wichtigsten Manifestationen der AAV ist, wird der Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere in der Subgruppe der Patienten mit einer Nierenerkrankung bei Studienbeginn analysiert. Diese ist definiert als Patienten, die bei der

Screening-Untersuchung mindestens eine der Nierenkomponenten des BVAS aufweisen:

- Bluthochdruck
- Proteinurie >1+ oder >0,2 g/g Kreatinin
- Hämaturie ≥ 10 RBCs/hpf
- Erhöhtes Serumkreatinin (125 $\mu\text{mol/L}$)
- Anstieg des Serumkreatinins um >30% oder Abnahme der Kreatinin-Clearance um >25% gegenüber der vorherigen Bewertung.

Es werden die Ergebnisse der Patienten der Prednison- und der Avacopan-Gruppe gezeigt.

Urinäres MCP-1:Kreatinin Verhältnis – MMRM- bzw. ANCOVA-Analyse

Die primäre Analyse der prozentualen Veränderung des MCP-1:Kreatinin-Verhältnisses gegenüber dem Ausgangswert über 52 Wochen (bei Patienten mit einer Nierenerkrankung zur Baseline) wurde bei der ITT-Population mittels MMRM-Analyse mit Behandlungsgruppe (Prednison bzw. Avacopan), Besuch und Behandlung-zu-Besuch-Interaktion als Faktoren und dem Ausgangswert als Kovariate durchgeführt. Das MCP-1:Kreatinin-Verhältnis im Urin wurde zur Baseline, in den Wochen 1, 2, 4, 13, 26, 39 und 52 während des Behandlungszeitraums ermittelt. Darüber hinaus wird das MCP-1:Kreatinin-Verhältnis von der letzten Behandlung der Patienten und als Mittelwert in Form eines Gesamtergebnisses über die gesamte Behandlungszeit zusammengefasst.

Die Daten wurden vor der Modellanpassung logarithmisch transformiert. Das 95%-Konfidenzintervall wurde in die ursprüngliche Skala zurücktransformiert.

LS-Mittelwerte am Ende der Behandlung und in Woche 60 während der Nachbeobachtungsphase, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte stammen aus Kovarianzanalyse-Modellen (ANCOVA) mit der Behandlungsgruppe als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate.

Hier werden deskriptiv zur Baseline, Studienwoche 26, 52 und 60 (Nachbeobachtungsphase) das MCP-1:Kreatinin Verhältnis als Mittelwert, Geometrisches Mittel, Minimum, Median und Maximum dargestellt. Es wird der beobachtete Wert zum entsprechenden Messzeitpunkt und die prozentuale Veränderung zur Baseline gezeigt. Darüber hinaus wird ein Verhältnis angegeben, bei dem der gemessene Wert am jeweiligen Messtag durch den Wert zur Baseline geteilt wird. Außerdem wird der LS-Mittelwert mit dem Standardfehler und 95 %-igen Konfidenzintervall berechnet. Beim LS-Mittelwert der Behandlungsdifferenz wird außerdem ein zweiseitiger p-Wert berechnet, wobei die Fehlerrate vom Typ I bei $\alpha=0,05$ liegt.

Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben

CLEAR

Es wird eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse gezeigt, wobei die Patienten aller drei Studienphasen der CLEAR-Studie ihrer Medikation nach zusammengefasst werden. In der Gruppe A befinden sich die Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison (60 mg) verabreicht bekommen haben. Zur Gruppe B zählen die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (20 mg). Die Gruppe C beinhaltet alle Patienten mit Avacopan und Prednison-Placebo. Die Patienten wurden zusätzlich mit Cyclophosphamid (Studienphasen 1 bis 3) oder Rituximab (Studienphase 3) behandelt.

Urinäres MCP-1:Kreatinin Verhältnis – MMRM-Analyse

Die Untersuchung fand an den Tagen 1 (Baseline), 8, 15, 29, 57, 85, 113 und 169 statt. Die Ergebnisse werden deskriptiv als Mittelwert, geometrisches Mittel (GM) sowie als Median mit Minimum und Maximum zur Baseline, von Tag 85 und 169 dargestellt. Zudem wurde eine weiterführende MMRM-Analyse zum Gruppenvergleich durchgeführt, in denen die Differenzen der Werte im Zeitverlauf innerhalb der Gruppen zwischen den verschiedenen Gruppen als absolute und relative (prozentuale) Änderungen verglichen wurden. In dieser MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen

Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate. Es wurde der LS-Mittelwert der Differenz zwischen den Veränderungen zur Baseline in den verschiedenen Gruppen, errechnet und gemeinsam mit dem 95 %-igen Konfidenzintervall und dem p-Wert berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Entzündungsaktivität der Niere in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLEAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ADVOCATE und CLEAR handelt es sich um doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien. Der Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere wurde anhand von laborparametrischen Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass eine Verzerrung aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung nicht zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-82: Änderung der Entzündungsaktivität der Niere dargestellt als MCP-1:Kreatinin Verhältnis in der ADVOCATE-Studie

	Prednison ^a (N = 134)			Avacopan ^a (N = 134)		
	MCP-1 ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung	MCP-1 ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung
Baseline^d						
n	130	-	-	127	-	-
MW	1321,51	-	-	1359,92	-	-
GM	947,76	-	-	983,84	-	-
Min	159,6	-	-	137,7	-	-
Median	994,25	-	-	962,20	-	-
Max	6525,2	-	-	6145,2	-	-
26 Wochen						
n	117	117	117	106	106	106
MW	434,74	0,49	-	403,50	0,44	-
GM	336,59	0,35	-64,63	311,04	0,32	-67,69
Min	88,6	0,0	-97,2	76,1	0,0	-97,5
Median	302,90	0,35	-64,80	303,55	0,35	-65,05
Max	3718,2	2,0	96,1	4683,7	2,5	149,0
LS-MW (SEM)	-	0,36 (1,057)	-	-	0,33 (1,059)	-
LS-MW 95 %-KI	-	0,33; 0,41	-	-	0,30; 0,37	-
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	-	-	0,91 (1,084)	-
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	-	-	0,78; 1,07	-
LS-MW Verhältnis p-Wert	-	-	-	-	0,2505	-
52 Wochen						
n	108	108	108	106	106	106
MW	354,13	0,47	-	314,41	0,38	-
GM	274,64	0,30	-70,10	252,10	0,27	-72,89
Min	67,3	0,0	-96,7	73,6	0,0	-97,8
Median	262,35	0,30	-70,35	240,30	0,29	-71,20
Max	2589,0	3,0	200,9	2194,1	1,7	67,0
LS-MW (SEM)	-	0,29 (1,059)	-	-	0,27 (1,060)	-

	Prednison ^a (N = 134)			Avacopan ^a (N = 134)		
	MCP-1 ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung	MCP-1 ^b	Verhältnis ^c	Prozentuale Änderung
LS-MW 95 %-KI	-	0,26; 0,33	-	-	0,24; 0,30	-
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	-	-	0,90 (1,086)	-
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	-	-	0,77; 1,06	-
LS-MW Verhältnis p-Wert	-	-	-	-	0,2223	-
60 Wochen^e						
n	109	109	109	100	100	100
MW	335,63	0,43	-	325,57	0,39	-
GM	265,49	0,29	-71,05	249,99	0,28	-72,40
Min	75,1	0,0	-96,9	59,8	0,0	-97,9
Median	242,40	0,29	-71,30	232,75	0,27	-72,95
Max	2500,1	3,0	198,3	2077,2	4,3	334,5
LS-MW (SEM)	-	0,29 (1,062)	-	-	0,27 (1,065)	-
LS-MW 95 %-KI	-	0,26; 0,33	-	-	0,24; 0,31	-
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	-	-	0,94 (1,091)	-
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	-	-	0,79; 1,12	-
LS-MW Verhältnis p-Wert	-	-	-	-	0,5153	-
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; GM: Geometrischer Mittelwert; SEM: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LS: Last Square; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung und Albuminurie zur Baseline dargestellt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Das MCP-1:Kreatinin Verhältnis wird in der Einheit pg MCP-1 / mg Kreatinin angegeben.</p> <p>^c Das Verhältnis ist für jeden Patienten definiert als der gemessene Wert am jeweiligen Messtag geteilt durch den Wert zur Baseline.</p> <p>^d Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^e Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>						

Die Änderung der Entzündungsaktivität der Niere wird für die Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie in der Tabelle 4-82 dargestellt. Es wurden nur Ergebnisse derjenigen Patienten erhoben, die zur Baseline unter einer Nierenerkrankung und Albuminurie litten. Die Entzündungsaktivität der Niere wird als MCP-1:Kreatinin Verhältnis angegeben und beträgt zur Baseline im geometrischen Mittel bei 130/134 Patienten der Prednison-Gruppe 947,76 pg/mg und bei 127/134 Patienten der Avacopan-Gruppe 983,84 pg/mg.

Bereits nach 26 Studienwochen wurde das MCP-1:Kreatinin Verhältnis in beiden Behandlungsgruppe deutlich reduziert. In der Prednison-Gruppe lag nun bei 117/134 Patienten ein MCP-1:Kreatinin Verhältnis von 336,59 pg/mg (GM) vor, d.h. der Baselinewert hatte sich um -64,63 % (GM) verringert. In der Avacopan-Gruppe fiel die Reduktion im Vergleich größer aus und betrug -67,69 % (GM), sodass bei 106/134 Patienten ein Wert von 311,04 pg/mg (GM) vorlag.

Dieser Trend setzte sich in Studienwoche 52 fort. 108/134 Patienten der Prednison-Gruppe wiesen im geometrischen Mittel ein MCP-1:Kreatinin Verhältnis von 274,64 pg/mg und 106/134 Patienten der Avacopan-Gruppe von 252,10 pg/mg auf. Somit hatte sich das MCP-1:Kreatinin Verhältnis im Vergleich zur Baseline um -70,10 % (GM) bzw. -72,89 % (GM) verringert.

Im Vergleich zu Studienwoche 52 trat eine leichte Reduktion des MCP-1:Kreatinin Verhältnisses auch in der Woche 60 zur Nachbeobachtungsphase ein, in der nicht mehr mit Prednison oder Avacopan behandelt wurde. Bei 109/134 Patienten der Prednison-Gruppe wurde ein MCP-1:Kreatinin Verhältnis von 265,49 pg/mg (GM) und bei 100/134 Patienten der Avacopan-Gruppe von 249,99 pg/mg (GM) berichtet. Der Baseline hatte sich somit in der Prednison-Gruppe um -71,05 % (GM) und in der Avacopan-Gruppe um -72,40% (GM) reduziert.

Über die gesamte Studiendauer und die Nachbeobachtungsphase war die Wirksamkeit zwischen Prednison und Avacopan hinsichtlich der Änderung der Entzündungsaktivität der Niere vergleichbar.

CLEAR-Studie

Tabelle 4-83: Änderung der Entzündungsaktivität der Niere dargestellt als MCP-1:Kreatinin Verhältnis in der CLEAR-Studie – MMRM-Analyse

Gruppe	A (N = 20)			B (N = 22)			C (N = 21)		
	MCP-1:Kreatinin Verhältnis ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	MCP-1:Kreatinin Verhältnis ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	MCP-1:Kreatinin Verhältnis ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
Baseline^b									
n	20	-	22	-	-	-	21	-	-
MW	897,205	-	1628,345	-	-	-	1347,529	-	-
GM	752,237	-	1266,085	-	-	-	806,083	-	-
Min	171,20	-	360,80	-	-	-	107,20	-	-
Median	824,050	-	1335,600	-	-	-	948,000	-	-
Max	2430,00	-	7290,50	-	-	-	6075,70	-	-
Tag 85									
n	20	20	20	20	20	20	19	19	19
MW	504,870	0,624	-37,57	452,155	0,407	-59,29	600,558	0,606	-39,44
GM	425,920	0,566	-72,7	373,264	0,299	-93,6	373,536	0,504	-90,7
Min	155,50	0,27	-45,73	74,50	0,06	-70,31	89,20	0,09	-42,19
Median	395,000	0,543	41,0	411,500	0,297	60,1	423,700	0,578	59,0
Max	1739,70	1,41	20	1192,10	1,60	20	4003,00	1,59	19
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,0036	-	-	0,7305	-
LS-MW	-	-	-	-	0,58	-	-	0,94	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 20)			B (N = 22)			C (N = 21)		
	MCP-1:Kreatinin Verhältnis ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	MCP-1:Kreatinin Verhältnis ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	MCP-1:Kreatinin Verhältnis ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
95 %-KI	-	-	-	-	0,40; 0,84	-	-	0,65; 1,35	-
Tag 169^c									
n	17	17	17	19	19	19	18	18	18
MW	381,882	0,452	-54,84	517,689	0,495	-50,54	570,589	0,671	-32,89
GM	301,556	0,412	-80,8	355,785	0,304	-96,0	318,035	0,427	-93,1
Min	73,80	0,19	-57,05	75,70	0,04	-67,45	81,60	0,07	-56,58
Median	238,300	0,430	-18,8	364,900	0,326	54,3	333,650	0,434	321,8
Max	998,50	0,81	17	1634,50	1,54	19	3998,80	4,22	18
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,2926	-	-	0,5182	-
LS-MW	-	-	-	-	0,82	-	-	1,13	-
95 %-KI	-	-	-	-	0,56; 1,19	-	-	0,78; 1,65	-
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; GM: Gemoetrisches Mittel; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1</p> <p>^a Die Masseinheit für dieses Verhältnis ist pg MCP-1 / mg Kreatinin.</p> <p>^b Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>^c Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen ja nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)</p> <p>Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)</p> <p>Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo</p>									

In der Tabelle 4-83 und in der Abbildung 4-9 werden der zeitliche Verlauf der Entzündungsaktivität der Niere der Patienten der CLEAR-Studie dargestellt. Die Entzündungsaktivität wurde als urinäres MCP-1:Kreatinin Verhältnis angegeben. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C beschrieben.

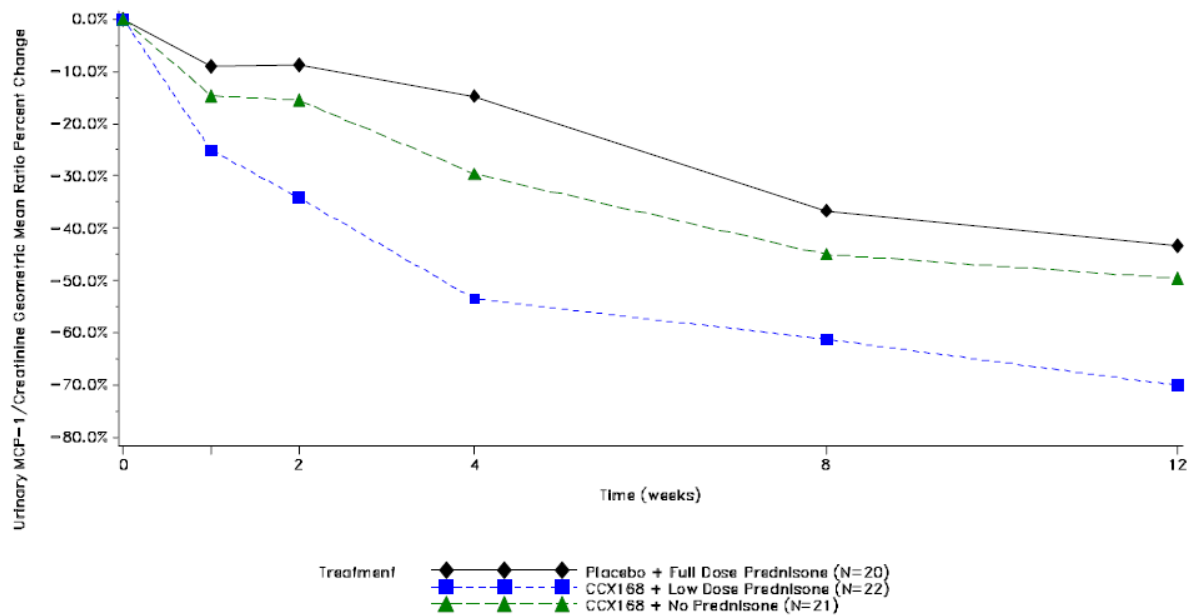


Abbildung 4-9: Entwicklung der Entzündungsaktivität der Niere in der CLEAR-Studie bis Studientag 85.

Zur Baseline wurde bei 20/20 Patienten, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden (Gruppe A), ein MCP-1:Kreatinin Verhältnis von 752,24 pg/mg (GM) berichtet. 22/22 Patienten der Gruppe B, die Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, wiesen ein MCP-1: Kreatinin Verhältnis von 1266,09 pg/mg (GM) auf. In der Gruppe C (Avacopan und Prednison-Placebo) hatten 21/21 Patienten im GM ein MCP-1:Kreatinin Verhältnis von 1347,53 pg/mg.

Zu Studientag 85 wurde in allen drei Patientengruppen das MCP-1:Kreatinin Verhältnis reduziert, wobei die Reduktion unter der Behandlung mit Avacopan in den Gruppen B und C größer war als unter der Behandlung mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison (Gruppe A). In der Gruppe A reduzierte sich das Verhältnis bei 20/20 Patienten um -72,7 % (GM) auf 425,92 pg/mg (GM), in der Gruppe B bei 20/22 Patienten um -93,6 % (GM) auf 373,26 pg/mg (GM) und in der Gruppe C bei 19/21 Patienten um -90,7 % (GM) auf 373,54 pg/mg (GM). Im Vergleich zu Gruppe A war laut MMRM-Analyse die Reduktion des MCP-1:Kreatinin Verhältnisses in der Gruppe B statistisch signifikant (95 %-KI = [0,4; 0,84]; $p = 0,0036$).

In der Nachbeobachtungsphase zu Tag 169 wurde eine weitere Reduktion beobachtet. 17/20 Patienten der Gruppe A zeigten ein MCP-1:Kreatinin Verhältnis von 301,56 pg/mg (GM), was einer Reduktion im Vergleich zur Baseline von -80,8 % (GM) entsprach. In der Gruppe B wurden bei 19/22 Patienten ein MCP-1:Kreatinin Verhältnis von 355,79 pg/mg (GM) und eine prozentuale Änderung im Vergleich zur Baseline von -96 % (GM) berichtet. 18/21 Patienten der Gruppe C, die mit Avacopan und niedrig dosiertem Placebo behandelt wurden, erreichten zu Tag 169 ein MCP-1:Kreatinin Verhältnis von 318,04 pg/mg und hatten damit den Baseline-Wert um -93,1 % (GM) reduziert. Zu diesem Zeitpunkt traten keine signifikanten Unterschiede der Gruppen B und C im Vergleich zu Gruppe A ein.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der ADVOCATE-Studie konnte die Entzündungsaktivität der Niere, gemessen als MCP-1:Kreatinin Verhältnis, deutlich gesenkt werden. Hierbei war über die gesamte Studiendauer und die Nachbeobachtungsphase die Wirksamkeit zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar. Beispielsweise wiesen 108/134 Patienten der Prednison-Gruppe zu Studienwoche 52 ein MCP-1:Kreatinin Verhältnis von 274,64 pg/mg und 106/134 Patienten der Avacopan-Gruppe von 252,10 pg/mg auf, was einer Reduktion im Vergleich zur Baseline von -70,10 % (GM) bzw. -72,89 % (GM) entsprach.

In der CLEAR-Studie zeigte sich, dass sich das MCP-1:Kreatinin Verhältnis während der Studienphase stärker reduzierte als in der Nachbeobachtungsphase, in der nicht mehr mit Avacopan behandelt wurde. Zudem war die Reduktion unter der Behandlung mit Avacopan größer als unter der Behandlung mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison (Gruppe A). Bei der Vergabe von Avacopan und niedrig dosiertem Placebo (Gruppe B) war der Unterschied im Vergleich zu Gruppe A am Studientag 85 statistisch signifikant (95 %-KI = [0,4; 0,84]; $p = 0,0036$). Die Ergebnisse der ADVOCATE-Studie wurden somit bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden durchgeführten RCT-Studien ADVOCATE und CLEAR sind aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten geeignet. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Endpunkte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten während der Studien erhoben wurden, sodass kein Vergleich der Studienergebnisse möglich ist.

4.3.1.3.1.11 Organschäden – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von Organschäden

Studie	Operationalisierung
Studientübergreifend	<p>Vaskulitis Damage Index (VDI)</p> <p>Die Symptomatik der ANCA-assoziierten Vaskulitis führt potentiell zu Organschädigungen, welche das Wohlbefinden des Patienten sowie die Funktionsfähigkeit der betroffenen Organe negativ beeinflussen und die Organe dauerhaft schädigen können. Das Ausmaß an Organschäden der Studienpatienten wurde mittels des Vasculitis Damage Index (VDI) erhoben (57). Dieser Fragebogen erlaubt eine standardisierte klinische Beurteilung der bleibenden Organschäden, die durch oder während der Vaskulitis auftreten. Er wird vom behandelnden Arzt ausgefüllt. Dabei decken die 64 Items des Fragebogens insgesamt 11 Organsystem-Kategorien ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schädigungen des Muskel-Skelett-Systems - Haut-/Schleimhautschädigungen - Schädigungen des Auges - Schädigungen von Hals/Nase/Ohren (HNO) - Lungenschäden - Herzschäden - Periphere vaskuläre Schädigungen - Gastrointestinale Schädigungen - Nierenschäden - Neuropsychiatrische Schädigungen - Schäden durch die Therapie <p>Die Schädigung wurde definiert als das Vorhandensein irreversibler Narben, die nach Beginn der Vaskulitis auftraten und für mindestens 3 Monate lang beobachtet wurden. Diese Frist wurde willkürlich festgelegt, um langfristige Schäden von der aktiven Entzündung zu unterscheiden. Merkmale einer aktiven Erkrankung werden mit dem BVAS, nicht mit dem VDI ermittelt. Schädigungen werden entweder als vorhanden oder nicht vorhanden bewertet; für jedes als geschädigt gewertete Item wird ein Punkt vergeben. Die Patienten haben oft Komorbiditäten, bevor sie eine Vaskulitis entwickeln, die nicht gewertet werden dürfen.</p> <p>Die positiven Items werden zum Gesamt-VDI-Score addiert, die Summe spiegelt die Organschädigung wider. Der Gesamtscore kann dabei Werte zwischen 0 (kein Schaden) und 64 Punkten (maximaler rechnerisch möglicher Organschaden) liegt. Dabei liegt der Fokus des VDI auf der Betrachtung permanenter Schäden. Per Definition sind die ermittelten Schäden dauerhaft, weswegen der VDI-Wert eines Patienten sich nur erhöhen oder stabil bleiben, sich allerdings nicht verringern können.</p> <p>Der Endpunkt Organschäden wurde als Ausmaß des Anstieges des VDI-Wertes im Verlauf der Behandlungsphase operationalisiert und vor der Verabreichung der Studienmedikation erhoben.</p>
ADVOCATE	<p>Die Veränderung des VDI gegenüber dem Baselinewert wird für die Prednison- und Avacopan-Gruppe zu den Studienwochen 26 und 52 und in der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 berichtet. Darüber hinaus wird der VDI von der letzten Behandlung der Patienten und als Mittelwert in Form eines Gesamtergebnisses über die gesamte Behandlungszeit zusammengefasst. Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der</p>

Verabreichung des Studienmedikaments und wurde für den Endpunkt Organschäden in der Screening Phase erhoben.

VDI – MMRM- bzw. ANCOVA-Analyse

LS-Mittelwerte, Standardfehler, 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte werden mit Hilfe von MMRM-Modellen berechnet, die auf den VDI-Wert zur Baseline, die Behandlungsgruppe, den Besuch, die Interaktion zwischen Behandlung und Besuch und die Stratifikationsfaktoren als Kovariaten beruhen. Zu den Stratifizierungsfaktoren zählen der AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), der AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)). Die Berechnungen zu Woche 60 basieren auf einer ANCOVA, die die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren als Faktoren und den Baselinewert als Kovariante beinhaltet.

Neben diesen Analysen wird deskriptiv der Mittelwert, die Standardabweichung, das Minimum, der Median und das Maximum zu den verschiedenen Messzeitpunkten berichtet.

Post hoc Analysen

Die Schätzungen der Behandlungseffekte werden unter der Verwendung von Hedges' g und den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Sofern nicht bereits angegeben, werden zweiseitige p-Werte für einen Test auf Nichtunterschied zwischen den Mittelwerten mit Hilfe eines t-Tests unter der Annahme berechnet, dass die Mittelwerte normalverteilt sind. Für die Berechnung der p-Werte wird ein gepoolter Standardfehler des Mittelwerts (SEM) verwendet. Die Subgruppenanalysen werden auf die gleiche Weise durchgeführt. (97, 98)

CLEAR

Es wird eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse gezeigt, wobei die Patienten aller drei Studienphasen der CLEAR-Studie ihrer Medikation nach zusammengefasst werden. In der Gruppe A befinden sich die Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison (60 mg) verabreicht bekommen haben. Zur Gruppe B zählen die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (20 mg). Die Gruppe C beinhaltet alle Patienten mit Avacopan und Prednison-Placebo. Die Patienten wurden zusätzlich mit Cyclophosphamid (Studienphasen 1 bis 3) oder Rituximab (Studienphase 3) behandelt.

VDI – MMRM- und Sensitivitätsanalyse

Der VDI wurde an Studientag 1, 85 und in der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 ermittelt. In einer deskriptiven Analyse wurden zuerst die Werte zu den drei Studienzeitpunkten berichtet und die absoluten sowie prozentualen Unterschiede zur Baseline berechnet. Zudem wurden zwei weiterführende Analysen zum Gruppenvergleich durchgeführt, in denen die Differenzen der Werte im Zeitverlauf innerhalb der Gruppen zwischen den verschiedenen Gruppen als absolute und relative (prozentuale) Änderungen verglichen wurden.

In einer MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate. Als Sensitivitätsanalyse wurde zudem eine ANCOVA durchgeführt. Darin wurden die Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate genutzt. In beiden Analysen wurde der LS-Mittelwert der Differenz zwischen den Veränderungen zur Baseline in den verschiedenen Gruppen, errechnet und gemeinsam mit dem 95 %-igen Konfidenzintervall und dem p-Wert berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Organschäden in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLEAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ADVOCATE und CLEAR handelt es sich um doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien. Der Endpunkt Organschäden wurde mit Hilfe des etablierten VDI erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Organschäden für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-86: Änderungen des VDI in der ADVOCATE-Studie

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	163	-	165	-
MW	0,72	-	0,66	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
SD	1,393	-	1,544	-
SEM	0,109	-	0,120	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	8,0	-	9,0	-
26 Wochen				
n	155	155	161	161
MW	1,79	1,03	1,83	1,16
SD	1,367	1,013	1,640	1,277
SEM	0,110	0,081	0,129	0,101
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	3,0	9,0	8,0
LS-MW (SEM)	-	0,95 (0,093)	-	1,05 (0,091)
LS-MW 95 %-KI	-	0,77; 1,13	-	0,87; 1,23
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	0,10 (0,118)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-0,13; 0,33
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,4038
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,0476
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1125
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1739; 0,2690
52 Wochen				
n	151	151	150	150
MW	1,95	1,23	1,99	1,28
SD	1,368	1,086	1,711	1,322
SEM	0,111	0,088	0,140	0,108
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	4,0	9,0	8,0
LS-MW (SEM)	-	1,13 (0,094)	-	1,16 (0,092)
LS-MW 95 %-KI	-	0,95; 1,32	-	0,98; 1,34
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	0,03 (0,118)
LS-MW Unterschied 95 %-	-	-	-	-0,20; 0,26

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
KI				
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,7868
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,0146
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1153
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2122; 0,2415
60 Wochen^c				
n	149	149	150	150
MW	1,98	1,26	2,04	1,33
SD	1,378	1,147	1,741	1,339
SEM	0,113	0,094	0,142	0,109
Min	0,0	-1,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	5,0	9,0	8,0
LS-MW (SEM)	-	1,15 (0,102)	-	1,22 (0,100)
LS-MW 95 %-KI	-	0,95; 1,35	-	1,02; 1,42
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	0,08 (0,127)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-0,17; 0,33
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,5491
Gepoolter SEM	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,0363
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1157
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1913; 0,2640
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; LS: Last Square; VDI: Vasculitis Damage Index</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

Um das Ausmaß von Organschädigungen und die Änderungen über die Zeit zu dokumentieren, wurde der Vasculitis Damage Index (VDI) bei den ITT-Patienten der ADVOCATE-Studie erhoben. Der VDI-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 64 Punkten betragen, wobei eine

höhere Punktzahl ein größeres Ausmaß an Organschäden widerspiegelt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4-86 zusammengefasst.

Zur Baseline wurde bei 163/164 Patienten der Prednison-Gruppe ein durchschnittlicher VDI-Gesamtscore von 0,72 Punkten (SD = 1,39) und bei 165/166 Patienten der Avacopan-Gruppe von 0,66 Punkten (SD = 1,54) berichtet. Zu Studienwoche 26 stieg der VDI-Gesamtscore in beiden Behandlungsarmen leicht an und erreichte bei 155/164 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt 1,79 Punkte (SD = 1,03) und bei 161/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 1,83 Punkte (SD = 1,64).

In Studienwoche 52 hatte sich der VDI-Gesamtscore ebenfalls geringfügig erhöht. Im Vergleich zur Baseline hatte er sich bei 151/164 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,23 Punkte (SD = 1,09) auf 1,95 Punkte (SD = 1,37) geändert. In der Avacopan-Gruppe wurde bei 150/166 Patienten ein vergleichbarer VDI-Gesamtscore von mittleren 1,99 Punkten (SD = 1,71) erzielt, was eine Änderung im Vergleich zur Baseline von 1,23 Punkten (SD = 1,32) bedeutete.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der die Patienten keine Studienmedikation erhielten, wurden ähnlich Werte wie in Studienwoche 52 dokumentiert. 149/164 Patienten der Prednison-Gruppe kamen auf einen durchschnittlichen VDI-Gesamtscore von 1,98 Punkten (SD = 1,38). 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe erreichten im Schnitt einen VDI-Gesamtscore von 2,04 Punkten (SD = 1,74).

CLEAR-Studie

Tabelle 4-87: Änderung des Vasculitis Damage Index (VDI) Gesamtscores bei Patienten der CLEAR-Studie – MMRM-Analyse

Gruppe	A (N = 20)			B (N = 22)			C (N = 21)		
	VDI	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	VDI	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	VDI	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
Baseline^a									
n	20	-	-	22	-	-	21	-	-
MW	1,2	-	-	0,9	-	-	0,5	-	-
SD	1,35	-	-	1,46	-	-	1,21	-	-
Min	0	-	-	0	-	-	0	-	-
Median	1,0	-	-	0,0	-	-	0,0	-	-
Max	5	-	-	6	-	-	4	-	-
Tag 85									
n	20	20	12	20	20	8	19	19	5
MW	1,8	0,7	41,11	1,2	0,3	37,50	0,8	0,2	45,00
SD	1,88	0,81	59,871	1,53	0,57	74,402	1,51	0,54	87,321
Min	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Median	1,0	0,5	16,67	1,0	0,0	0,00	0,0	0,0	0,00
Max	8	3	200,0	6	2	200,0	5	2	200,0
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,2907	0,9656	-	0,2041	0,7838
LS-MW	-	-	-	-	-0,32	-1,50	-	-0,39	11,11
95 %-KI	-	-	-	-	-0,91; 0,28	-72,65; 69,66	-	-1,00; 0,22	-71,86; 94,08

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 20)			B (N = 22)			C (N = 21)		
	VDI	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	VDI	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	VDI	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
ANCOVA									
p-Wert	-	-	-	-	0,1317	0,9333	-	0,0866	0,8034
LS-MW	-	-	-	-	-0,32	-2,86	-	-0,37	9,91
95 %-KI	-	-	-	-	-0,74; 0,10	-73,30; 67,59	-	-0,80; 0,06	-72,24; 92,06
Tag 169^b									
n	19	19	12	21	21	8	19	19	5
MW	2,3	1,1	59,44	1,9	1,0	52,08	1,6	1,0	65,00
SD	1,95	1,10	73,921	1,77	1,20	69,258	1,54	1,11	85,878
Min	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Median	2,0	1,0	41,67	1,0	1,0	33,33	1,0	1,0	25,00
Max	9	4	200,0	7	5	200,0	5	3	200,0
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,9625	0,8799	-	0,8831	0,7525
LS-MW	-	-	-	-	-0,01	-0,525	-	-0,05	12,78
95 %-KI	-	-	-	-	-0,61; 0,58	-76,4; 65,91	-	-0,66; 0,57	-70,20; 95,75
ANCOVA									
p-Wert	-	-	-	-	0,9035	0,9133	-	0,8155	0,7374
LS-MW	-	-	-	-	-0,04	-3,89	-	-0,09	13,98
95 %-KI	-	-	-	-	-0,77; 0,68	-77,63; 69,86	-	-0,84; 0,67	-72,01; 99,97

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 20)			B (N = 22)			C (N = 21)		
	VDI	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	VDI	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	VDI	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; VDI: Vasculitis Damage Index</p> <p>^a Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>^b Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)</p> <p>Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)</p> <p>Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo</p>									

Das Ausmaß der Organschäden wurde mit Hilfe des Vasculitis Damage Index (VDI) erhoben und wird für die Patienten der CLEAR-Studie in der Tabelle 4-87 dargestellt. Der gezeigte Gesamtscore des VDI kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C beschrieben.

Zur Baseline betrug der VDI-Gesamtscore im Durchschnitt bei 20/20 Patienten der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, 1,2 Punkte (SD = 1,35). Bei 22/22 Patienten der Gruppe B, die Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, wurde ein durchschnittlicher VDI-Gesamtscore von 0,9 Punkten (SD = 1,46) berichtet. Ein mittlerer VDI-Gesamtscore von 0,5 Punkten (SD = 1,21) lag zur Baseline bei 21/21 Patienten der Gruppe C vor, die Avacopan und Prednison-Placebo verabreicht bekommen haben. Aufgrund des geringen VDI-Gesamtscores lag somit im Schnitt bei keinem Patienten der CLEAR-Studie zur Baseline eine starke Schädigung der Organe vor.

An Studientag 85 nahm der VDI-Gesamtscore bei 20/20 Patienten der Gruppe A um mittlere 0,7 Punkte (SD = 0,81) auf durchschnittlich 1,8 Punkte (SD = 1,88) zu. In der Gruppe B wurde bei 20/22 Patienten eine durchschnittliche Änderung des VDI-Gesamtscores auf 1,2 Punkte (SD = 1,53) und damit im Schnitt um 0,3 Punkte (SD = 0,57) dokumentiert. In der Gruppe C wurde bei 19/21 Patienten ein mittlerer VDI-Gesamtscore von 0,8 Punkten (SD = 1,51) berichtet, was einer durchschnittlichen Änderung von 0,2 Punkten (SD = 0,54) entsprach. Im Vergleich zum Behandlungsarm, in dem die Patienten Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten, wurden keine signifikanten Unterschiede unter der Behandlung mit Avacopan (Gruppe B und C) beobachtet.

Während der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 stieg der VDI-Gesamtscore in allen drei Behandlungsarmen weiter an. In der Gruppe A betrug der VDI-Gesamtscore bei 19/20 Patienten im Schnitt 2,3 Punkte (SD = 1,95) und hatte sich somit im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich 1,1 Punkte (SD = 1,10) verändert. In der Gruppe B wurde bei 21/22 Patienten ein mittlerer VDI-Gesamtscore von 1,9 Punkten (SD = 1,77) berichtet. Der Gesamtscore hatte sich somit im Schnitt um 1 Punkt (SD = 1,20) erhöht. 19/21 Patienten der Gruppe C wiesen an Tag 169 einen mittleren VDI-Gesamtscore von 1,6 Punkten (SD = 1,54), was einer durchschnittlichen Änderung von 1 Punkt (SD = 1,11) im Vergleich zur Baseline gleichkam. Zu diesem Zeitpunkt konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung von Avacopan (Gruppe B und C) im Vergleich zu Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison (Gruppe A) festgestellt werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Anhand des VDI wurde deutlich, dass die Patienten während der ADVOCATE- und der CLEAR-Studie keine gravierenden Organschäden entwickelten, weil der VDI-Gesamtscore gering und über den Studienverlauf nahezu stabil geblieben war. Die Therapie konnte somit vor

der Entstehung gravierender Organschäden schützen, wobei die Wirksamkeit zwischen Prednison und Avacopan in beiden Studien vergleichbar war.

Beispielsweise hatte sich der VDI-Gesamtscore zu Studienwoche 52 bei 151/164 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,23 Punkte (SD = 1,09) auf 1,95 Punkte (SD = 1,37) im Vergleich zur Baseline geändert. In der Avacopan-Gruppe wurden bei 150/166 Patienten vergleichbare Werte erfasst, und zwar ein VDI-Gesamtscore von durchschnittlich 1,99 Punkten (SD = 1,71) bzw. einer Änderung im Vergleich zur Baseline von 1,23 Punkten (SD = 1,32).

In der CLEAR-Studie zeigten sich weniger Änderungen im VDI-Gesamtscore unter der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zu der Behandlung mit Avacopan-Placebo mit hoch dosiertem Prednison oder zur Nachbeobachtungsphase, was andeutet, dass Avacopan das Ausmaß der Organschäden am stärksten stabilisiert hat.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden durchgeführten RCT-Studien ADVOCATE und CLEAR sind aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten geeignet. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Endpunkte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten während der Studien erhoben wurden, sodass kein Vergleich der Studienergebnisse möglich ist.

4.3.1.3.1.12 ANCA-Status – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von ANCA-Status

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend	Zur Baseline wurde der ANCA-Status der Patienten ermittelt und im Laufe der Studienphase überprüft, wie viele Patienten ANCA-negativ wurden. Im Fokus stand der Nachweis von PR3 und MPO Antikörpern, die mittels ELISA in IU/ml nachgewiesen wurden. Zu den entsprechenden Studienzeitpunkten wird die Anzahl der Patienten angegeben (numerisch und prozentual), bei denen keine Antikörper mehr nachgewiesen werden konnten. Darüber hinaus wird der Unterschied in Prozent zum Kontrollarm ermittelt.
ADVOCATE	Der ANCA-Status wurde bei den Patienten der Prednison- und Avacopan-Gruppe zu den

	<p>Studienwochen 13, 26, 39 und 52 und in der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 erhoben. Außerdem wird der ANCA-Status von der letzten Behandlung der Patienten und als Mittelwert in Form eines Gesamtergebnisses über die gesamte Behandlungszeit zusammengefasst. Hier gezeigt werden die Ergebnisse zu Woche 26, 52 und 60.</p> <p>Post hoc Analysen</p> <p>Die Schätzungen der Behandlungseffekte werden anhand der Odds Ratio (OR), der Risk Ratio (RR) und der Risk Difference (RD) unter Verwendung von SAS PROC FREQ mit einer Kontinuitätskorrektur von +0,5 dargestellt (siehe SAS-Dokumentation zu OR, RR und RD, Wald Modified Confidence Limits) (97, 98). Die p-Werte sind zweiseitig und werden aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet, der ebenfalls um die Kontinuitätskorrektur bereinigt wird. Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten. Alle Schätzungen werden mit 95%igen Konfidenzintervallen angegeben.</p>
CLEAR	<p>Es wird eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse gezeigt, wobei die Patienten aller drei Studienphasen der CLEAR-Studie ihrer Medikation nach zusammengefasst werden. In der Gruppe A befinden sich die Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison (60 mg) verabreicht bekommen haben. Zur Gruppe B zählen die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (20 mg). Die Gruppe C beinhaltet alle Patienten mit Avacopan und Prednison-Placebo. Die Patienten wurden zusätzlich mit Cyclophosphamid (Studienphasen 1 bis 3) oder Rituximab (Studienphase 3) behandelt.</p> <p>Der ANCA-Status wurde an Studientag 85 und in der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 ermittelt. Zur Bestimmung des prozentualen Unterschieds wurden die Gruppe B und C mit der Gruppe A (Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison) miteinander verglichen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ANCA-Status in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLEAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ADVOCATE und CLEAR handelt es sich um doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien. Bei dem Endpunkt ANCA-Status wurde anhand etablierter laborparametrischer Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte der ANCA-Status erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ANCA-Status für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-90: Anteil an Patienten, die während der ADVOCATE-Studie ANCA-negativ wurden

	PR3		MPO	
	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a
26 Wochen				
N	68	68	83	85
n (%)	38 (55,9)	28 (41,2)	25 (30,1)	13 (15,3)
Unterschied (%)	-14,7		-14,8	
OR	0,5575		0,4272	
OR 95 %-KI	0,2839; 1,0947		0,2030; 0,8991	
RR	0,7403		0,5170	
RR 95 %-KI	0,5217; 1,0503		0,2875; 0,9297	
RD	-0,1471		-0,1483	
RD 95 %-KI	-0,3279; 0,0338		-0,2851; -0,0115	
p-Wert	0,1226		0,0347	
52 Wochen				

	PR3		MPO	
	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a
N	67	66	85	84
n (%)	25 (37,3)	31 (47,0)	30 (35,3)	20 (23,8)
Unterschied (%)	9,7		-11,5	
OR	1,3896		0,5783	
OR 95 %-KI	0,7013; 2,7535		0,2975; 1,1245	
RR	1,2066		0,6801	
RR 95 %-KI	0,8168; 1,7824		0,4241; 1,0905	
RD	0,0816		-0,1148	
RD 95 %-KI	-0,1011; 0,2643		-0,2631; 0,0334	
p-Wert	0,4378		0,1424	
60 Wochen^b				
N	65	65	83	83
n (%)	23 (35,4)	24 (36,9)	24 (28,9)	20 (24,1)
Unterschied (%)	1,5		-4,8	
OR	1,0677		0,7840	
OR 95 %-KI	0,5252; 2,1703		0,3952; 1,5553	
RR	1,0426		0,8367	
RR 95 %-KI	0,6644; 1,6359		0,5064; 1,3825	
RD	0,0154		-0,0482	
RD 95 %-KI	-0,1652; 0,1959		-0,1943; 0,0979	
p-Wert	1,0000		0,5978	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population mit entsprechendem ANCA-Status zur Baseline; n: Anzahl der Patienten, die ANCA-negativ wurden; PR3: Proteinase 3; MPO: Myeloperoxidase</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Der Anteil an Patienten, die während der ADVOCATE-Studie ANCA-negativ wurden, ist in der Tabelle 4-90 dargestellt. Zur Baseline waren in der Prednison-Gruppe 68/164 Patienten PR3-positiv und 83/164 Patienten MPO-positiv. In der Avacopan-Gruppe befanden sich zur Baseline 68/166 PR3-positiv und 85/166 MPO-positiv Patienten.

Zu Studienwoche 26 wurden 38/68 PR3-Patienten (55,9 %) der Prednison-Gruppe ANCA-negativ. In der Avacopan-Gruppe wiederum wurden mit 28/68 Patienten (41,2 %) weniger Patienten ANCA-negativ, jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Bei den MPO-Patienten sind in der Prednison-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten

(RR = 0,5170; RR 95 %-KI = [0,2875; 0,9297]; p = 0,0347) MPO-negativ geworden als in der Avacopan-Gruppe, und zwar 25/83 Patienten (30,1 %) bzw. 13/85 Patienten (15,3 %).

Zu Studienwoche 52 wurden 31/66 Patienten (47,0 %) in der Avacopan-Gruppe PR3-negativ, was einem Unterschied von 9,7 % im Vergleich zur Prednison-Gruppe entsprach. Hier sind 25/67 Patienten (37,3 %), die Prednison erhielten, PR3-negativ geworden. Bei den MPO-Patienten wurden 30/85 Patienten (35,3 %) der Prednison-Gruppe negativ. In der Avacopan-Gruppe betraf die Änderung ihres Immunstatus 20/84 Patienten (23,4 %), damit anteilig 11,5% Patienten weniger. Zu Studienwoche 52 waren die Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant.

In der Nachbeobachtungsphase war die Anzahl der Patienten, die ANCA-negativ wurden, zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe vergleichbar. Den PR3-Status haben 23/65 Patienten (35,4 %) der Prednison-Gruppe und 24/65 Patienten (36,9 %) der Avacopan-Gruppe verloren. 24/83 Patienten (28,9 %) der Prednison-Gruppe und 20/83 Patienten (24,1 %) der Avacopan-Gruppe wurden MPO-negativ.

CLEAR-Studie

Tabelle 4-91: Anteil an Patienten, die während der CLEAR-Studie ANCA-negativ wurden

Gruppe		N	n (%)	Unterschied (%)
Tag 85				
PR3	A (N = 20)	10	2 (20,0)	-
	B (N = 22)	10	1 (10,0)	-10,0
	C (N = 21)	8	2 (25,0)	5,0
MPO	A (N = 20)	10	1 (10,0)	-
	B (N = 22)	12	2 (16,7)	6,7
	C (N = 21)	13	0 (0,0)	-10,0
Tag 169^a				
PR3	A (N = 20)	10	2 (20,0)	-
	B (N = 22)	10	2 (20,0)	0,0
	C (N = 21)	8	5 (62,5)	42,5
MPO	A (N = 20)	10	0 (0,0)	-
	B (N = 22)	12	3 (25,0)	25,0
	C (N = 21)	11	1 (9,1)	9,1
N: Patientenzahl mit entsprechendem ANCA-Status zur Baseline; n: Anzahl der Patienten, die ANCA-negativ wurden; PR3: Proteinase 3; MPO: Myeloperoxidase ^a Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde				

Gruppe	N	n (%)	Unterschied (%)
vom behandelnden Arzt entschieden.			
Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)			
Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)			
Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo			

Der Anteil an Patienten, die während der CLEAR-Studie ANCA-negativ wurden, ist in der Tabelle 4-91 dargestellt. Der ANCA-Status basierte auf einem ELISA-Nachweis von PR3- bzw. MPO-Antikörpern. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C beschrieben.

In der Gruppe A, in der die Patienten mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, waren zur Baseline 10 Patienten PR3-positiv und 10 Patienten MPO-positiv. An Tag 85 wurden 2/10 PR3-Patienten (20 %) und 1/10 MPO-Patienten (10 %) ANCA-negativ. In der Gruppe B, in der die Patienten Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, waren zur Baseline 10/22 Patienten PR3-positiv und 12/22 Patienten MPO-positiv. An Tag 85 wurde ein Patient (1/10 Patienten bzw. 10 %), bei dem PR3 nachgewiesen wurde, ANCA-negativ. Bei den MPO-Patienten der Gruppe B erreichten an Tag 85 2/12 Patienten (16,7 %) den Status ANCA-negativ. Somit waren im Vergleich zu Gruppe A in der Gruppe B 10 % weniger PR3-Patienten und wiederum 5 % mehr MPO-Patienten ANCA-negativ geworden. In der Gruppe C, in der die Patienten Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison verabreicht bekommen haben, waren 8/21 PR3-positiv und 13/21 MPO-positiv eingeschlossen worden. 2/8 PR3-Patienten (25 %) und kein MPO-Patient wurde an Tag 85 ANCA-negativ. Im Vergleich zu den Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten, waren 5 % mehr der PR3-Patienten und -10 % weniger der MPO-Patienten ANCA-negativ geworden.

In der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 blieb die Anzahl der PR3-negativen Patienten der Gruppe A mit 2/10 Patienten (20 %) konstant, während bei den MPO-Patienten wieder alle Patienten MPO-positiv waren. In der Gruppe B hat sich der Anteil neuer PR3-negativer Patienten mit 2/10 Patienten (20 %) ebenfalls nicht verändert und war zudem vergleichbar mit der Gruppe A. In der Gruppe B nahm der Anteil an Patienten zu, die MPO-negativ wurden. Zu diesem Zeitpunkt waren es 3/10 Patienten, was einer Veränderung von 25 % im Vergleich zur Gruppe A entsprach. In der Gruppe C, in der die Patienten während der Studienphase mit Avacopan und Prednison-Placebo erhielten, waren 5/8 der PR3-positiven Patienten (62,5 %) in der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 ANCA-negativ. Der Unterschied im Vergleich zu Gruppe A beträgt somit 42,5 %. Während in der Studienphase kein MPO-Patient der Gruppe C ANCA-negativ geworden war, war dies in der Nachbeobachtungsphase bei einem Patienten (1/11 Patienten bzw. 9,1 %) eingetreten. Dies kam einem Unterschied von 9,1 % im Vergleich zu Gruppe A gleich.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der ADVOCATE-Studie sind unabhängig von der Studienmedikation mehr PR3-Patienten als MPO-Patienten negativ geworden. Über die Studiendauer fiel der Anteil an Patienten, die ANCA-negativ wurden, unter Prednison-Behandlung höher aus und war zu Studienwoche 26 bei den MPO-Patienten statistisch signifikant (Prednison-Gruppe: 25/83 Patienten (30,1 %); Avacopan-Gruppe: 13/85 Patienten (15,3 %); RR = 0,5170; RR 95 %-KI = [0,2875; 0,9297]; p = 0,0347).

Bei den einzelnen Behandlungsarmen und ANCA-Typen lässt sich in der CLEAR-Studie kein Trend feststellen. In der Nachbeobachtungsphase fiel der Anteil an Patienten, die ANCA-negativ geworden waren, größer aus als während der Studienphase. Ob die Änderung des ANCA-Status erst nach längerer Beobachtungsdauer möglich ist oder von der Therapie beeinflusst wird, ist unklar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden durchgeführten RCT-Studien ADVOCATE und CLEAR sind aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten geeignet. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Endpunkte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten während der Studien erhoben wurden, sodass kein Vergleich der Studienergebnisse möglich ist.

4.3.1.3.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend	Fragebogen EQ-5D-5L Für die Erhebung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen EQ-5D-5L als VAS- und Index-Erhebungsform verwendet. Nicht-englischsprechenden Patienten wurde eine geprüfte Version in ihrer jeweiligen Muttersprache vorgelegt. Ein Administrator half den Patienten bei Fragen und Schwierigkeiten. Der Administrator stellte eine Beziehung zu den Patienten her, betonte die Wichtigkeit des Ausfüllens des Fragebogens und diente dazu, Fragen zu beantworten und Bedenken anzusprechen. Die Fragebögen wurden von den Patienten ausgefüllt, bevor sie

den Prüfer sahen und sie ihre Studienmedikation einnahmen.

Das Instrument untersucht fünf Dimensionen:

- Mobilität
- Selbst-Pflege
- Übliche Aktivitäten
- Schmerz/Unbehagen
- Angst/Depressivität

Jede Dimension beinhaltet fünf Stufen:

- 1 = keine Probleme
- 2 = leichte Probleme
- 3 = moderate Probleme
- 4 = schwerwiegende Probleme
- 5 = extreme Probleme

Erhebungsform 1: Visual Analog Scale (VAS)

In dieser Form des EQ-5D-5L werden die Patienten gebeten, auf einer standardisierten, vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100 ihre empfundene Lebensqualität auf den einzelnen Dimensionen zu bewerten. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Erhebungsform 2: Index-Werte

Der Patient kann zu jeder Dimension eine Aussage über das zutreffende Level treffen. Daraus ergibt sich eine 5-stellige Zahlenreihe von Werten von 1 bis 5, die den Gesundheitsstatus des Patienten auf den verschiedenen Dimensionen darstellt. Je niedriger die einzelnen Stellen der Reihe, desto gesünder der Patient – ein vollständig gesunder Mensch würde somit mit einer 11111 kodiert. Insgesamt sind 3125 ($= 5^5$) verschiedene Kombinationen möglich.

Jeder einzelnen möglichen Kombination (Bsp.: 51452) wurde von den Entwicklern des Instruments ein länderspezifischer Index-Wert zugewiesen. Dieser ergibt sich aus einem nicht öffentlich zugänglichen Algorithmus. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass ein optimal gesunder Mensch ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert < 0 (variabel) bedeutet den schlechtmöglichen Gesundheitszustand.

ADVOCATE Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert wurde an Tag 1 und in den Wochen 4, 10, 16, 26, 39 und 52 und in der Nachbeobachtungsphase in Woche 60 erhoben. Darüber hinaus wurde das Ergebnis der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von der letzten Behandlung der Patienten und als Mittelwert in Form eines Gesamtergebnisses über die gesamte Behandlungszeit zusammengefasst. Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben. Dargestellt werden die Ergebnisse der Prednison- und Avacopan-Gruppe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – MMRM- bzw. ANCOVA-Analyse

LS-Mittelwerte, Standardfehler, 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte werden mit Hilfe von MMRM-Modellen berechnet, die auf der Behandlungsgruppe, den Besuch, die Interaktion zwischen Behandlung und Besuch und die Stratifikationsfaktoren als Faktoren beruhen. Zu den Stratifizierungsfaktoren zählen der AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), der AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)). Als Kovariante

wurde der Baselinewert herangezogen. Im MMRM-Modell wurden fehlende Daten nicht imputiert. Diese Analyse war unverzerrt unter der MAR-Annahme. Für die Modellfehler wurde eine Toeplitz-Kovarianzmatrix zur Modellierung der Varianz-Kovarianz-Struktur innerhalb der Struktur für die Modellfehler zu modellieren. Konvergierte das Modell nicht mit der Toeplitz-Kovarianzmatrix, wurde eine autoregressive Kovarianzmatrix der Ordnung 1 verwendet werden. Wenn die Konvergenz immer noch nicht erreicht wurde, wurde die zusammengesetzte symmetrische Matrix verwendet.

Die Berechnungen zu Woche 60 basieren auf einer ANCOVA, die die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren als Faktoren und den Baselinewert als Kovariante beinhaltet.

Neben diesen Analysen wird deskriptiv der Mittelwert, die Standardabweichung, das Minimum, der Median und das Maximum zu den verschiedenen Messzeitpunkten berichtet.

Post hoc Analysen

Die Schätzungen der Behandlungseffekte werden unter der Verwendung von Hedges' g und den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Sofern nicht bereits angegeben, werden zweiseitige p-Werte für einen Test auf Nichtunterschied zwischen den Mittelwerten mit Hilfe eines t-Tests unter der Annahme berechnet, dass die Mittelwerte normalverteilt sind. Für die Berechnung der p-Werte wird ein gepoolter Standardfehler des Mittelwerts (SEM) verwendet. Die Subgruppenanalysen werden auf die gleiche Weise durchgeführt. (97, 98)

CLEAR

Der Fragebogen EQ-5D-5L wurde erst mittels Amendment 3.0 (30. Mai 2014) in die Studie aufgenommen und wurde daher nur in der Studienphase 3 eingesetzt. Die Darstellung beschränkt sich deshalb auf die Patienten dieser Studienphase. In der Gruppe A befinden sich die Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison (60 mg) verabreicht bekommen haben. Zur Gruppe B zählen die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (20 mg). Die Gruppe C beinhaltet alle Patienten mit Avacopan und Prednison-Placebo. Die Patienten wurden zusätzlich mit Cyclophosphamid (Studienphasen 1 bis 3) oder Rituximab (Studienphase 3) behandelt.

Die VAS- und Index-Werte des EQ-5D-5L Fragebogens wurden zur Baseline, an Studientag 1, 29, 85 und in der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 erhoben. Dargestellt werden die absoluten Werte zur Baseline, Tag 85 und Tag 169, sowie die absolute und prozentuale Veränderung des jeweiligen Messtages im Vergleich zur Baseline.

Da das Index-Werte-Set nicht für jedes an der Studie CLEAR teilnehmende Land existierte, wurden diesen für Analysezwecke die Index-Werte anderer Länder zugewiesen. Die Zuweisung erfolgte wie folgt:

Land	Index-Werte-Set
Schweden	Dänemark
Deutschland	Deutschland
Österreich	Deutschland
Ungarn	Deutschland
Tschechische Republik	Deutschland
Niederlande	Niederlande
Belgien	Niederlande
Vereinigtes Königreich	Vereinigtes Königreich
Frankreich	Frankreich

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – MMRM-Analyse

In einer MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite miteinbezogen. Der AAV-Krankheitsstatus

(neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) sowie der Baseline-Wert dienten als Kovariaten. Es wurde der LS-Mittelwert der Differenz zwischen den Veränderungen zur Baseline in den verschiedenen Gruppen errechnet und gemeinsam mit dem 95 %-igen Konfidenzintervall und dem p-Wert berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLEAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ADVOCATE und CLEAR handelt es sich um doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des etablierten generischen Fragebogens EQ-5D-5L erhoben und nach klinischen Standards beurteilt. Der Fragebogen beruht auf der subjektiven Einschätzung der Patienten. Da den Patienten die verabreichte Studienmedikation nicht bekannt war, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-94: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)		Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	162	-	166	-	160	-	166	-
MW	63,4	-	65,8	-	0,7740	-	0,7518	-
SD	22,65	-	19,49	-	0,22365	-	0,23612	-
SEM	1,78	-	1,51	-	0,01768	-	0,01833	-
Min	0	-	12	-	-0,018	-	-0,021	-
Median	70,0	-	70,0	-	0,8350	-	0,8280	-
Max	100	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	150	150	153	153	146	146	152	152
MW	71,1	7,1	74,9	9,0	0,7822	0,0042	0,7886	0,0368
SD	19,55	22,37	16,12	18,48	0,21324	0,19661	0,22957	0,24710
SEM	1,60	1,83	1,30	1,49	0,01765	0,01627	0,01862	0,02004
Min	5	-65	15	-35	-0,134	-0,654	-0,423	-1,423
Median	75,0	5,0	75,0	8,0	0,8265	0,0000	0,8300	0,0000
Max	100	80	100	70	1,000	0,746	1,000	0,788
LS-MW (SEM)	-	5,5 (1,39)	-	9,1 (1,38)	-	-0,0010 (0,01462)	-	0,0229 (0,01438)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)		Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
LS-MW 95 %-KI	-	2,8; 8,2	-	6,4; 11,8	-	-0,0297; 0,0277	-	-0,0054; 0,0511
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	3,6 (1,84)	-	-	-	0,0239 (0,01933)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-0,1; 7,2	-	-	-	-0,0141; 0,0618
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0533	-	-	-	0,2168
Gepoolter SEM	-	-	-	-	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,1121	-	-	-	0,0714
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1150	-	-	-	0,1159
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1142; 0,3384	-	-	-	-0,1567; 0,2996
52 Wochen								
n	146	146	149	149	145	145	149	149
MW	73,1	9,0	78,5	13,1	0,7792	0,0045	0,8091	0,0682
SD	20,29	22,99	15,36	19,48	0,21088	0,20009	0,19586	0,21630
SEM	1,68	1,90	1,26	1,60	0,01751	0,01662	0,01605	0,01772
Min	5	-70	35	-50	-0,157	-0,845	0,144	-0,515
Median	80,0	10,0	80,0	10,0	0,8140	0,0000	0,8370	0,0010
Max	100	95	100	75	1,000	0,746	1,000	0,788
LS-MW (SEM)	-	7,1 (1,41)	-	13,0 (1,39)	-	-0,0038 (0,01471)	-	0,0474 (0,01451)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)		Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
LS-MW 95 %-KI	-	4,3; 9,8	-	10,3; 15,7	-	-0,0327; 0,0251	-	0,0189; 0,0759
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	5,9 (1,86)	-	-	-	0,0512 (0,01950)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	2,3; 9,6	-	-	-	0,0130; 0,0895
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0015	-	-	-	0,0088
Gepoolter SEM	-	-	-	-	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,1842	-	-	-	0,1527
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1167	-	-	-	0,1168
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,0455; 0,4139	-	-	-	-0,0772; 0,3827
60 Wochen^c								
n	147	147	149	149	145	145	150	150
MW	73,8	10,2	76,7	11,4	0,7737	-0,0004	0,7972	0,0529
SD	19,88	22,12	18,12	21,52	0,21626	0,21062	0,19938	0,21900
SEM	1,64	1,82	1,48	1,76	0,01796	0,01749	0,01628	0,01788
Min	5	-65	5	-65	-0,197	-0,845	0,081	-0,467
Median	80,0	10,0	80,0	10,0	0,8180	0,0000	0,8370	0,0080
Max	100	95	100	78	1,000	0,706	1,000	0,878
LS-MW (SEM)	-	8,5 (1,56)	-	10,8 (1,55)	-	-0,0025 (0,01610)	-	0,0350 (0,01589)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)		Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
LS-MW 95 %-KI	-	5,4; 11,6	-	7,8; 13,8	-	-0,0342; 0,0292	-	0,0037; 0,0663
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	2,3 (2,01)	-	-	-	0,0375 (0,02069)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-1,6; 6,3	-	-	-	-0,0032; 0,0782
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,2481	-	-	-	0,0711
Gepoolter SEM	-	-	-	-	-	-	-	-
Hedges' g	-	-	-	0,0663	-	-	-	0,1053
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1163	-	-	-	0,1165
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1625; 0,2952	-	-	-	-0,1241; 0,3346

N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; LS: Last Square

^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.

^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie zu erfassen, wurde der EQ-5D-5L Fragebogen herangezogen, der von den Patienten selbst ausgefüllt wurde. Beim VAS-Wert wurde im Bereich von 0 bis 100 Punkten auf verschiedenen Dimensionen der Gesundheitszustand bewertet, wobei höhere Werte eine höhere Lebensqualität anzeigen. Der Index-Wert setzt sich aus einer 5-stelligen Zahlenreihe zusammen, wobei niedrige Werte mit einem besseren Gesundheitszustand gleichzusetzen sind.

Zur Baseline lag bei 162/164 Patienten der Prednison-Gruppe ein durchschnittlicher VAS-Wert von 63,4 Punkten (SD = 22,65) vor. 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe erreichten im Schnitt zur Baseline einen VAS-Wert von 65,8 Punkten (SD = 19,49). Zu Studienwoche 26 haben die Patienten beider Behandlungswerte ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität höher eingeschätzt. Bei 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe nahm der VAS-Wert im Schnitt um 7,1 Punkte (SD = 22,37) zu und erreichte eine Gesamtpunktzahl von 71,1 Punkten (SD = 19,55). In der Avacopan-Gruppe stieg der VAS-Wert bei 153/166 Patienten noch stärker an, und zwar um durchschnittlich 9,0 Punkte (SD = 18,48) auf 74,9 Punkte (SD = 16,12). Der Behandlungsunterschied von mittleren 3,6 Punkten verfehlte knapp mit einem p-Wert von 0,0533 Punkten statistische Signifikanz zugunsten Avacopans.

Zu Studienwoche 52 blieb in der Prednison-Gruppe bei 146/164 Patienten der VAS-Wert nahezu konstant und erreichte mit einer Änderung von 9,0 Punkten (SD = 22,99) im Vergleich zur Baseline einen VAS-Gesamtscore von mittleren 73,1 Punkten (SD = 20,29). Unter der Therapie mit Avacopan hingegen haben die 149/166 Patienten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität erneut besser bewertet, sodass nun ein VAS-Wert von durchschnittlich 78,5 Punkten (SD = 15,36) vorlag. Im Vergleich zur Baseline war der VAS-Wert um mittlere 13,1 Punkte (SD = 19,48) angestiegen, was als deutliche und somit klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet werden kann. Der vorliegende Behandlungsunterschied von 5,9 Punkten war zudem zugunsten Avacopans statistisch relevant (Hedges'g = 0,1842; 95 %-KI = [-0,0455; 0,4139]; p = 0,0015).

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der die Patienten weder Prednison noch Avacopan erhalten hatten, war der durchschnittliche VAS-Wert bei 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe mit 73,8 Punkten (SD = 19,88) stabil geblieben. In der Avacopan-Gruppe war der VAS-Wert bei 149/166 Patienten im Vergleich zu Studienwoche leicht auf 76,7 Punkte (SD = 18,12) gesunken. Mit einer absoluten Änderung von mittleren 11,4 Punkten (SD = 21,52) im Vergleich zur Baseline lag aber immer noch eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Der Index-Wert betrug zur Baseline bei 160/164 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt 0,7440 Punkte (SD = 0,22) und bei 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 0,7518 Punkte (SD = 0,24). Zu Studienwoche 26 wurden ähnliche Index-Werte berichtet. Bei 146/164 Patienten der Prednison-Gruppe lagen durchschnittlich 0,7822 Punkte (SD = 0,21) und bei 152/166 Patienten der Avacopan-Gruppe vergleichbare 0,7886 Punkte (SD = 0,23) vor, was einer geringfügigen Änderung von 0,0042 Punkten (SD = 0,2) bzw. 0,0368 Punkten (SD = 0,25) entsprach.

Zu Studienwoche 52 haben sich die ermittelten Index-Werte in beiden Behandlungsgruppen nur geringfügig verändert. 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe bewerteten den Index-Wert im Schnitt mit 0,7792 Punkten (SD = 0,21). Es lag eine Änderung von 0,0045 Punkten (SD = 0,2) vor. In der Avacopan-Gruppe fiel der durchschnittliche Index-Wert bei 149/166 Patienten mit 0,8091 Punkten (SD = 0,2) statistisch signifikant höher aus (Hedges' g = 0,1527; 95 %-KI = [-0,0772; 0,3827]; p = 0,0088). Im Vergleich zur Baseline hatte sich der Index-Wert der Avacopan-Gruppe um mittlere 0,0682 Punkte (SD = 0,22) geändert.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne die Vergabe der Studienmedikation lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe vor. 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe erreichten einen durchschnittlichen Index-Wert von 0,7737 Punkten (SD = 0,22) und 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 0,7972 Punkte (SD = 0,2).

CLEAR-Studie

Tabelle 4-95: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der CLEAR-Studie – MMRM-Analyse

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
VAS^a									
Baseline^b									
n	9	-	-	14	-	-	14	-	-
MW	68,9	-	-	64,6	-	-	69,4	-	-
SD	14,95	-	-	19,06	-	-	18,10	-	-
Min	40	-	-	25	-	-	25	-	-
Median	75,0	-	-	70,0	-	-	75,0	-	-
Max	85	-	-	95	-	-	85	-	-
Tag 85									
n	9	9	9	13	13	13	7	7	7
MW	65,6	-3,3	-3,33	75,3	11,8	28,25	78,3	4,0	5,23
SD	15,30	13,23	18,953	18,29	17,61	52,170	10,36	4,69	6,241
Min	40	-30	-37,5	40	-20	-26,7	60	0	0,0
Median	70,0	0,0	0,00	80,0	14,0	20,00	75,0	5,0	5,88
Max	80	15	25,0	100	45	180,0	90	13	17,3
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,0310	0,0628	-	0,0464	0,0811
LS-MW	-	-	-	-	12,57	24,41	-	13,83	27,40

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
95 %-KI	-	-	-	-	1,20; 23,94	-1,35; 50,17	-	0,23; 27,44	-3,51; 58,31
Tag 169^c									
n	8	8	8	14	14	14	7	7	7
MW	71,3	3,8	7,71	73,8	9,1	27,94	77,1	2,9	3,13
SD	14,82	11,88	18,018	17,60	24,20	64,849	14,72	8,28	11,757
Min	50	-20	-25,0	40	-40	-50,0	50	-10	-16,7
Median	70,0	7,5	9,01	77,5	6,5	9,45	75,0	5,0	7,14
Max	95	15	27,3	95	55	220,0	92	13	17,3
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,2100	0,2349	-	0,4148	0,3613
LS-MW	-	-	-	-	3,79	15,49	-	5,67	14,32
95 %-KI	-	-	-	-	-7,68; 15,26	-10,38; 41,35	-	-8,18; 19,53	-16,90; 45,54
Index									
Baseline^b									
n	9	-	-	14	-	-	9	-	-
MW	0,884	-	-	0,829	-	-	0,909	-	-
SD	0,1257	-	-	0,1259	-	-	0,1549	-	-
Min	0,691	-	-	0,566	-	-	0,577	-	-
Median	0,879	-	-	0,865	-	-	1,000	-	-
Max	1,000	-	-	1,000	-	-	1,000	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
Tag 85									
n	9	9	9	13	13	13	7	7	7
MW	0,841	-0,043	-3,36	0,891	0,067	8,91	0,934	-0,047	-4,82
SD	0,1381	0,1718	18,126	0,1632	0,1314	18,797	0,0916	0,0721	7,248
Min	0,555	-0,445	-44,5	0,454	-0,235	-34,1	0,805	-0,194	-19,4
Median	0,874	0,000	0,00	1,000	0,090	9,89	0,999	-0,001	-0,10
Max	1,000	0,126	17,1	1,000	0,313	45,6	1,000	0,000	0,0
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,1409	0,1950	-	0,3241	0,4416
LS-MW	-	-	-	-	0,083	9,139	-	0,068	6,590
95 %-KI	-	-	-	-	-0,03; 0,20	-4,83; 23,11	-	-0,07; 0,20	-10,47; 23,65
Tag 169^c									
n	8	8	8	14	14	14	7	7	7
MW	0,794	-0,091	-9,10	0,817	-0,013	-0,77	0,937	-0,044	-4,42
SD	0,1880	0,1999	21,813	0,1800	0,1613	22,412	0,0832	0,0706	7,051
Min	0,568	-0,432	-43,2	0,329	-0,360	-52,2	0,815	-0,185	-18,5
Median	0,775	-0,023	-3,38	0,817	-0,002	-0,19	1,000	0,000	0,00
Max	1,000	0,212	26,9	1,000	0,313	45,6	1,000	0,000	0,0
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,4431	0,5350	-	0,01456	0,2120

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
LS-MW	-	-	-	-	0,043	4,371	-	0,102	10,856
95 %-KI	-	-	-	-	-0,07; 0,16	-9,68; 18,42	-	-0,04; 0,24	-6,39; 28,10
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.</p> <p>^b Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>^c Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>Der Fragebogen EQ-5D-5L wurde erst mittels Amendment 3.0 (30. Mai 2014) in die Studie aufgenommen und wurde daher nur in der Studienphase 3 eingesetzt.</p> <p>Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)</p> <p>Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)</p> <p>Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo</p>									

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der CLEAR-Studie zu ermitteln, wurde der Fragebogen EQ-5D-5L herangezogen (Tabelle 4-95, Abbildung 4-10) und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Da der Fragebogen erst mittels Amendment 3.0 (30. Mai 2014) in die Studie aufgenommen wurde, wurde er nur in der Studienphase 3 eingesetzt. Aus dem Grund werden keine gepoolten Ergebnisse der gesamten Studie gezeigt, sondern nur die Ergebnisse der Patienten der Gruppen A, B und C, die sich in der dritten Studienphase befanden. Zur Gruppe A zählten somit 11, zur Gruppe B 14 und zur Gruppe C 13 Patienten.

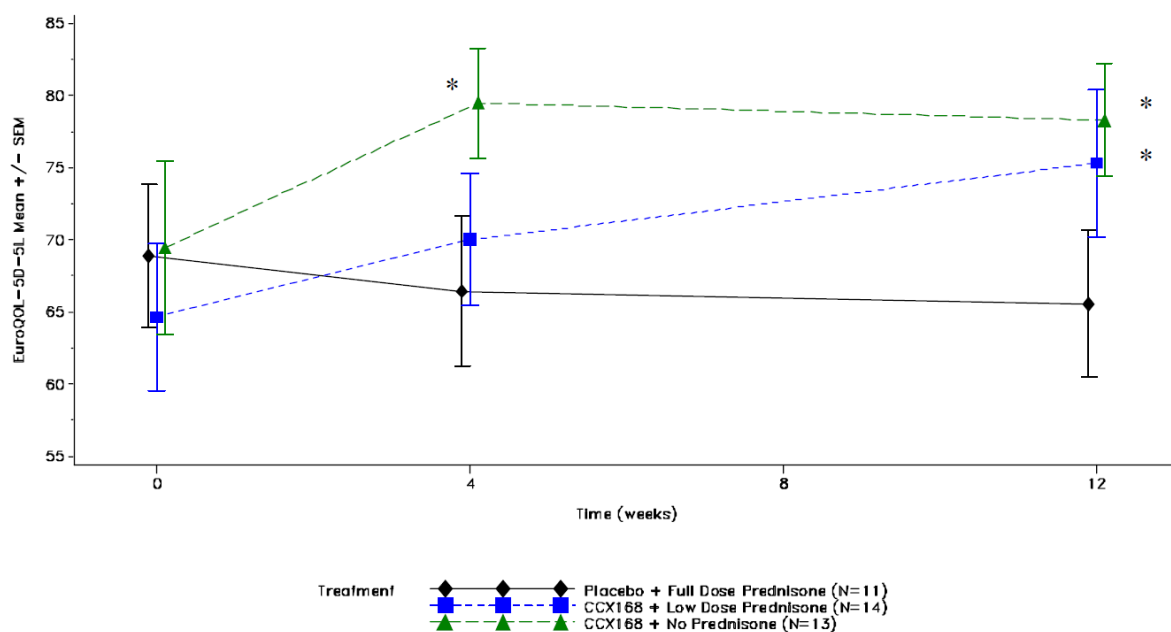


Abbildung 4-10: Ergebnisse der VAS-Werte erhoben mittels EQ-5D-5L Fragebogen im Rahmen der CLEAR-Studie – Prozentuale Veränderungen gegenüber der Baseline bis Studientag 85. * = Statistisch signifikante Unterschiede $p < 0,05$ (absolute oder relative Unterschiede).

Zur Baseline betrug der VAS-Wert der 9/11 Patienten der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, durchschnittlich 68,9 Punkte (SD = 14,95). 14/14 Patienten der Gruppe B, die Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, wiesen zur Baseline einen mittleren VAS-Wert von 64,6 Punkten (SD = 19,06) auf. Durchschnittlich 69,4 Punkte (SD = 18,10) wurden bei 9/13 Patienten der Gruppe C erreicht, die Avacopan und Prednison-Placebo verabreicht bekommen haben. Somit bewerteten die Patienten aller Behandlungsgruppen der CLEAR-Studie zur Baseline ihren Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität als moderat.

An Studientag 85 nahm die Einschätzung des VAS-Wertes der 9/11 Patienten der Gruppe A geringfügig um durchschnittlich -3,3 Punkte (SD = 13,23) auf mittlere 65,6 Punkte (SD = 15,30) ab. Unter der Behandlung mit Avacopan hingegen war die Lebensqualität angestiegen. In der Gruppe B wurden von 13/13 Patienten im Schnitt 75,3 Punkte (SD = 18,29) beim VAS-Wert dokumentiert, was einem durchschnittlichen Anstieg von 11,8 Punkten (SD = 17,61) im Vergleich zur Baseline entsprach. Diese deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war klinisch relevant. 7/13 Patienten der Gruppe C gaben beim VAS-Wert an Tag 85 durchschnittlich 78,3 Punkte (SD = 10,36) an, was eine absolute Zunahme von mittleren 4,0 Punkten (SD = 4,69) bedeutete. Laut MMR-Analyse war der absolute Unterschied zwischen den Gruppen B und C, in denen die Patienten mit Avacopan behandelt wurden, im Vergleich zur Gruppe A, in der die Patienten Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten, statistisch signifikant (Gruppe B: 95 %-KI = [1,20; 23,94]; $p = 0,0310$; Gruppe C: 95 %-KI = [0,23; 27,44]; $p = 0,0464$).

In der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 nahm der VAS-Wert in der Gruppe A bei 8/11 Patienten zu und lag bei durchschnittlichen 71,3 Punkten (SD = 14,82), sodass ausgehend von Baseline-Wert eine mittlere Änderung von 3,8 Punkten (SD = 11,88) vorlag. In den Gruppen B und C hingegen wurde in der Nachbeobachtungsphase die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt als VAS-Wert von den Patienten schlechter bewertet als in der Studienphase unter Behandlung mit Avacopan. In der Gruppe B wurden im Mittel bei 14/14 Patienten 73,8 Punkte (SD = 17,60) und in der Gruppe C bei 7/13 Patienten 77,1 Punkte (SD = 14,72) berichtet. Im Vergleich zur Baseline hingegen lag die durchschnittlich absolute Zunahme des VAS-Wertes in der Gruppe B bei 9,1 Punkten (SD = 24,2) und in der Gruppe C bei 2,9 Punkten (SD = 8,28). Im Vergleich zu Gruppe A waren die Unterschiede bei den Gruppen B und C nicht statistisch signifikant.

Auch der Index-Wert war zur Baseline zwischen den verschiedenen Gruppen vergleichbar und betrug im Schnitt bei 9/11 Patienten der Gruppe A 0,88 Punkte (SD = 0,1257), bei 14/14 Patienten der Gruppe B 0,83 Punkte (SD = 0,1259) und bei 9/11 Patienten der Gruppe C 0,91 Punkte (SD = 0,1549). An Studientag 85 war der Index-Wert der drei Behandlungsgruppen vergleichbar zur Baseline. 9/11 Patienten der Gruppe A, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten, erreichten im Mittel einen Index-Wert von 0,84 Punkten (SD = 0,14), was einer mittleren Änderung von -0,04 Punkten (SD = 0,17). Für die Gruppe B, die Avacopan und niedrig dosiertes Prednison bekamen, wurde bei 13/14 Patienten ein mittlerer Index-Wert von 0,9 Punkten (SD = 0,16) und eine absolute Änderung von 0,07 Punkten (SD = 0,13) berichtet. 7/13 Patienten der Gruppe C, die Avacopan und Prednison-Placebo erhielten, erreichten einen mittleren Index-Wert von 0,93 Punkten (SD = 0,09). Im Vergleich zur Baseline entsprach dies einer Änderung von -0,05 Punkten (SD = 0,07).

In der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 blieb in allen drei Behandlungsrmen der Index-Wert im Schnitt nahezu konstant: in der Gruppe A bei 8/11 Patienten um -0,09 Punkte (SD = 0,2) auf 0,79 Punkte (SD = 0,19), in der Gruppe B bei 14/14 Patienten um -0,01 Punkte (SD = 0,16) auf 0,82 Punkte (SD = 0,18) und in der Gruppe C bei 7/13 Patienten -0,04 Punkte

(SD = 0,07) auf 0,94 Punkte (SD = 0,08). Weder in der Studienphase noch in der Nachbeobachtungsphase waren die Unterschiede zwischen den Gruppen B und C im Vergleich Gruppe A statistisch signifikant.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Gemessen am VAS-Wert haben die Patienten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Baseline als moderat eingeschätzt. Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe nahm der durchschnittliche VAS-Wert über die Studiendauer der ADVOCATE-Studie zu, allerdings fiel die Verbesserung und die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Avacopan deutlich größer aus. Zu Studienwoche 26 wurde knapp ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Avacopans verfehlt. Zu Studienwoche 52 war der Behandlungsunterschied von 5,9 Punkten zugunsten Avacopans statistisch relevant (Hedges'g = 0,1842; 95 %-KI = [-0,0455; 0,4139]; p = 0,0015). 146/164 Patienten der Prednison-Gruppe hatten zu Studienwoche 52 den VAS-Wert im Schnitt mit 73,1 Punkten (SD = 20,29) und damit einer Änderung von 9,0 Punkten (SD = 22,99) im Vergleich zur Baseline bewertet. 149/166 Patienten der Avacopan-Gruppe hingegen erzielten im Mittel einen VAS-Wert von 78,5 Punkten (SD = 15,36). Der Anstieg von 13,1 Punkten (SD = 19,48) im Vergleich zur Baseline zeigt zudem eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Avacopan an. In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 blieb die Einschätzung der Lebensqualität stabil.

Dieser positive Effekt von Avacopan auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist auch in der CLEAR-Studie zu beobachten. Während die Patienten der Gruppe A, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten, zu Studientag 85 der VAS-Wert im Schnitt abnahm, ist er unter Therapie mit Avacopan angestiegen. In der Gruppe B, in der die Patienten Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, lagen bei 13/13 Patienten im Schnitt 75,3 Punkte (SD = 18,29) vor. Die Verbesserung des VAS-Wertes von durchschnittlich 11,8 Punkten (SD = 17,61) im Vergleich zur Baseline ist klinisch relevant. Der Behandlungsunterschied war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Gruppe B: 95 %-KI = [1,20; 23,94]; p = 0,0310; Gruppe C: 95 %-KI = [0,23; 27,44]; p = 0,0464).

Der Index-Wert ist sowohl zur Studienphase als auch in der Nachbeobachtungsphase stabil geblieben. Nur zu Studienwoche 52 lag in der ADVOCATE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten Avacopans vor (Hedges'g = 0,1527; 95 %-KI = [-0,0772; 0,3827]; p = 0,0088). Alle übrigen Index-Werte waren zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe vergleichbar. Diese Stabilisierung des Index-Wertes und damit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der CLEAR-Studie bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden durchgeführten RCT-Studien ADVOCATE und CLEAR sind aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten geeignet. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Endpunkte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten während der Studien erhoben wurden, sodass kein Vergleich der Studienergebnisse möglich ist.

4.3.1.3.1.14 Allgemeine Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Operationalisierung von allgemeiner Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend	<p>Fragebogen SF-36</p> <p>Der Endpunkt allgemeine Lebensqualität wurde anhand des etablierten, validierten und krankheitsübergreifenden Gesundheitsfragebogens Short Form 36 (SF-36) in seiner 2. Version bewertet. Dieser Fragebogen umfasst 36 Items und wird vom Patienten selbst ausgefüllt.</p> <p>Der Fragebogen teilt sich in zwei Überkategorien, die jeweils vier Unterkategorien umfassen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität <ol style="list-style-type: none"> a. Vitalität b. Soziale Funktionsfähigkeit c. Emotionale Rollenfunktion d. Psychisches Wohlbefinden 2. Körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität <ol style="list-style-type: none"> a. Körperliche Funktionsfähigkeit b. Körperliche Rollenfunktion c. Körperliche Schmerzen d. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung <p>Darüber hinaus wurden ein mentaler und ein körperlicher Gesamtscore ermittelt. Die mögliche Punktzahl reicht von 0 bis 100 Punkten. Null Punkte spiegeln die größtmögliche Einschränkung wider, während 100 Punkte den bestmöglichen allgemeinen Gesundheitszustand darstellen.</p>

	<p>Die Patienten füllten den Fragebogen zur Baseline und den festgelegten Erhebungszeitpunkten aus. Ein Administrator half den Patienten bei Fragen und Schwierigkeiten und stellte das ordnungsgemäße Ausfüllen des Fragebogens sicher. Dazu wurde ein vertrauensvolles Verhältnis zum Patienten aufgebaut und die Wichtigkeit wahrheitsgemäßer Angaben betont. Nicht-englischsprechenden Patienten wurde eine geprüfte Version in ihrer jeweiligen Muttersprache vorgelegt. Der Fragebogen wurde von den Patienten immer ausgefüllt, bevor sie ihren behandelnden Arzt besuchten.</p>
ADVOCATE	<p>Die Veränderung der allgemeinen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert wurde an Tag 1 und in den Wochen 4, 10, 16, 26, 39 und 52 und in der Nachbeobachtungsphase in Woche 60 erhoben. Darüber hinaus wurde das Ergebnis der allgemeinen Lebensqualität von der letzten Behandlung der Patienten und als Mittelwert in Form eines Gesamtergebnisses über die gesamte Behandlungszeit zusammengefasst. Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben. Dargestellt werden die Ergebnisse der Prednison- und Avacopan-Gruppe.</p> <p>Allgemeine Lebensqualität – MMRM- bzw. ANCOVA-Analyse</p> <p>LS-Mittelwerte, Standardfehler, 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte werden mit Hilfe von MMRM-Modellen berechnet, die auf der Behandlungsgruppe, den Besuch, die Interaktion zwischen Behandlung und Besuch und die Stratifikationsfaktoren als Faktoren beruhen. Zu den Stratifizierungsfaktoren zählen der AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), der AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)). Als Kovariante wurde der Baselinewert herangezogen. Im MMRM-Modell wurden fehlende Daten nicht imputiert. Diese Analyse war unverzerrt unter der MAR-Annahme. Für die Modellfehler wurde eine Toeplitz-Kovarianzmatrix zur Modellierung der Varianz-Kovarianz-Struktur innerhalb der Struktur für die Modellfehler zu modellieren. Konvergierte das Modell nicht mit der Toeplitz-Kovarianzmatrix, wurde eine autoregressive Kovarianzmatrix der Ordnung 1 verwendet werden. Wenn die Konvergenz immer noch nicht erreicht wurde, wurde die zusammengesetzte symmetrische Matrix verwendet.</p> <p>Die Berechnungen zu Woche 60 basieren auf einer ANCOVA, die die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren als Faktoren und den Baselinewert als Kovariante beinhaltet. Neben diesen Analysen wird deskriptiv der Mittelwert, die Standardabweichung, das Minimum, der Median und das Maximum zu den verschiedenen Messzeitpunkten berichtet.</p> <p>Post hoc Analysen</p> <p>Die Schätzungen der Behandlungseffekte werden unter der Verwendung von Hedges' g und den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Sofern nicht bereits angegeben, werden zweiseitige p-Werte für einen Test auf Nichtunterschied zwischen den Mittelwerten mit Hilfe eines t-Tests unter der Annahme berechnet, dass die Mittelwerte normalverteilt sind. Die Subgruppenanalysen werden auf die gleiche Weise durchgeführt. Für die Berechnung der p-Werte wird ein gepoolter Standardfehler des Mittelwerts (SEM) verwendet. (97, 98)</p>
CLEAR	<p>Der Endpunkt wurde mittels Amendment 3.0 (30. Mai 2014) in die Studie aufgenommen und kam daher nur für Patienten der Studienphase 3 zur Anwendung. Die Darstellung beschränkt sich deshalb auf die Patienten dieser Studienphase. In der Gruppe A befinden sich die Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison (60 mg) verabreicht bekommen haben. Zur Gruppe B zählen die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (20 mg). Die Gruppe C beinhaltet alle Patienten mit Avacopan und Prednison-Placebo. Die Patienten wurden zusätzlich mit Cyclophosphamid (Studienphasen 1 bis 3) oder Rituximab (Studienphase 3) behandelt.</p> <p>Der SF-36 Fragebogen wurden zur Baseline, an Studientag 1, 29, 85 und in der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 erhoben. Dargestellt werden die absoluten Werte zur Baseline, Tag 85 und Tag 169, sowie die absolute und prozentuale Veränderung des</p>

jeweiligen Messtages im Vergleich zur Baseline. Neben den oben aufgeführten Subskalen und Gesamtscores wurde außerdem die berichtete Gesundheitsveränderung aufgeführt.

Allgemeine Lebensqualität – MMRM- und Sensitivitätsanalyse

In einer MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite miteinbezogen. Der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) sowie der Baseline-Wert dienten als Kovariaten. Als Sensitivitätsanalyse wurde zudem eine ANCOVA durchgeführt. Darin wurden die Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate genutzt. In beiden Analysen wurde der LS-Mittelwert der Differenz zwischen den Veränderungen zur Baseline in den verschiedenen Gruppen, errechnet und gemeinsam mit dem 95 %-igen Konfidenzintervall und dem p-Wert berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für allgemeine Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLEAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ADVOCATE und CLEAR handelt es sich um doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien. Der Endpunkt allgemeine Lebensqualität wurde mit Hilfe des etablierten generischen Fragebogens SF-36 erhoben und nach klinischen Standards beurteilt. Der Fragebogen beruht auf der subjektiven Einschätzung der Patienten. Da den Patienten die verabreichte Studienmedikation nicht bekannt war, ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt allgemeine Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Tabelle 4-98: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	160	-	166	-
MW	42,136	-	44,180	-
SD	13,3035	-	12,6542	-
SEM	1,0517	-	0,9822	-
Min	10,33	-	9,88	-
Median	42,278	-	44,636	-
Max	71,31	-	69,27	-
26 Wochen				
n	147	147	154	154
MW	47,027	4,722	49,423	5,190
SD	11,4936	13,8319	10,6313	11,7422
SEM	0,9480	1,1408	0,8567	0,9462
Min	12,99	-30,57	8,58	-29,68
Median	48,949	4,343	52,441	3,317
Max	67,35	56,04	67,72	33,30
LS-MW (SEM)	-	3,271 (0,8403)	-	4,849 (0,8273)
LS-MW 95 %-KI	-	1,621; 4,921	-	3,225; 6,473
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	1,578 (1,1154)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-0,611; 3,768
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,1575
Hedges' g	-	-	-	0,0813

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1154
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1457; 0,3084
52 Wochen				
n	144	144	148	148
MW	48,782	6,309	50,851	6,831
SD	10,7550	13,4306	9,7866	12,2263
SEM	0,8962	1,1192	0,8045	1,0050
Min	16,08	-33,82	27,97	-28,59
Median	50,408	4,159	53,342	4,881
Max	66,42	53,21	72,17	38,00
LS-MW (SEM)	-	4,694 (0,8491)	-	6,394 (0,8406)
LS-MW 95 %-KI	-	3,027; 6,361	-	4,744; 8,044
LSM Unterschied (SEM)	-	-	-	1,700 (1,1311)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	1,700; 3,920
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,1333
Hedges' g	-	-	-	0,0877
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1171
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1428; 0,3182
60 Wochen^c				
n	145	145	150	150
MW	48,514	6,380	49,407	5,267
SD	10,9520	13,3649	10,9041	12,1493
SEM	0,9095	1,1099	0,8903	0,9920
Min	17,04	-39,23	16,22	-21,35
Median	50,718	5,408	52,029	3,639
Max	65,68	54,62	66,44	41,22
LS-MW (SEM)	-	5,137 (0,8841)	-	5,300 (0,8748)
LS-MW 95 %-KI	-	3,397; 6,878	-	3,578; 7,022
LS-MW Unterschied	-	-	-	0,162 (1,1353)

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
(SEM)				
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-2,072; 2,397
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,8863
Hedges' g	-	-	-	0,0083
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1165
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2209; 0,2375
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	160	-	165	-
MW	40,135	-	39,236	-
SD	10,4853	-	10,2815	-
SEM	0,8289	-	0,8004	-
Min	12,16	-	14,41	-
Median	41,132	-	39,968	-
Max	60,43	-	62,72	-
26 Wochen				
n	147	147	153	153
MW	42,052	1,798	44,161	4,754
SD	10,4127	10,6917	10,2911	10,6131
SEM	0,8588	0,8818	0,8320	0,8580
Min	8,99	-27,11	16,75	-43,12
Median	43,397	0,935	45,256	3,798
Max	59,78	33,05	60,52	32,97
LS-MW (SEM)	-	1,344 (0,7432)	-	4,445 (0,7332)
LS-MW 95 %-KI	-	-0,116; 2,803	-	3,005; 5,884
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	3,101 (0,9824)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	1,172; 5,030
LS-MW Unterschied p-	-	-	-	0,0017

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Wert				
Hedges' g	-	-	-	0,1818
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1157
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,0460; 0,4095
52 Wochen				
n	144	144	147	147
MW	43,111	3,431	44,772	5,291
SD	10,8021	11,0268	9,7117	11,0114
SEM	0,9002	0,9189	0,8010	0,9082
Min	9,84	-33,28	18,65	-30,46
Median	44,613	2,956	46,220	3,974
Max	60,88	34,15	61,75	33,53
LS-MW (SEM)	-	2,626 (0,7505)	-	4,980 (0,7435)
LS-MW 95 %-KI	-	1,153; 4,100	-	3,520; 6,440
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	2,354 (0,9952)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	0,400; 4,308
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0183
Hedges' g	-	-	-	0,1383
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1174
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,0927; 0,3693
60 Wochen^c				
n	145	145	149	149
MW	43,363	3,588	45,026	5,552
SD	10,7903	11,3643	9,8835	10,9056
SEM	0,8961	0,9438	0,8097	0,8934
Min	14,16	-35,57	16,89	-21,61
Median	43,610	3,265	46,222	4,085
Max	61,37	32,26	61,35	35,97
LS-MW (SEM)	-	2,909 (0,8471)	-	4,724 (0,8373)

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
LS-MW 95 %-KI	-	1,241; 4,576	-	3,076; 6,372
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	1,816 (1,0864)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-0,323; 3,954
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0957
Hedges' g	-	-	-	0,0972
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1167
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1325; 0,3270
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	161	-	166	-
MW	52,71	-	51,40	-
SD	32,727	-	30,623	-
SEM	2,579	-	2,377	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	51,00	-	51,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	149	149	154	154
MW	63,85	10,95	67,64	15,70
SD	27,569	35,252	27,941	32,853
SEM	2,259	2,888	2,252	2,647
Min	0,0	-88,0	0,0	-78,0
Median	62,00	9,00	74,00	10,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
LS-MW (SEM)	-	9,82 (2,197)	-	14,75 (2,164)
LS-MW 95 %-KI	-	5,51; 14,13	-	10,50; 19,00
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	4,93 (2,910)
LS-MW Unterschied	-	-	-	-0,78; 10,65

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
95 %-KI				
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0905
Hedges' g	-	-	-	0,0971
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1150
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1292; 0,3234
52 Wochen				
n	145	145	150	150
MW	65,40	14,46	68,84	16,84
SD	27,555	35,772	27,634	34,657
SEM	2,288	2,971	2,256	2,830
Min	0,0	-100,0	0,0	-69,0
Median	62,00	19,00	74,00	10,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
LS-MW (SEM)	-	11,87 (2,220)	-	16,12 (2,185)
LS-MW 95 %-KI	-	7,51; 16,23	-	11,83; 20,41
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	4,26 (2,945)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-1,53; 10,04
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,1488
Hedges' g	-	-	-	0,0840
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1165
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1453; 0,3133
60 Wochen^c				
n	145	145	150	150
MW	66,71	16,06	68,62	16,27
SD	26,693	36,388	27,626	31,387
SEM	2,217	3,022	2,256	2,563
Min	0,0	-78,0	0,0	-59,0
Median	72,00	12,00	72,00	11,50

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	100,0	100,0	100,0	88,0
LS-MW (SEM)	-	14,05 (2,337)	-	15,52 (2,292)
LS-MW 95 %-KI	-	9,45; 18,64	-	11,01; 20,03
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	1,47 (2,984)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-4,40; 7,34
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,6221
Hedges' g	-	-	-	0,0286
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1165
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2006; 0,2578
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	161	-	166	-
MW	51,11	-	51,44	-
SD	19,205	-	20,650	-
SEM	1,514	-	1,603	-
Min	10,0	-	5,0	-
Median	52,00	-	52,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	148	148	154	154
MW	49,59	-2,40	54,71	3,25
SD	20,339	18,408	20,173	19,914
SEM	1,672	1,513	1,626	1,605
Min	10,0	-47,0	10,0	-57,0
Median	47,00	-3,00	55,00	5,00
Max	100,0	45,0	97,0	92,0
LS-MW (SEM)	-	-2,89 (1,428)	-	3,12 (1,405)
LS-MW 95 %-KI	-	-5,70; -0,09	-	0,36; 5,88
LS-MW Unterschied	-	-	-	6,01 (1,885)

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
(SEM)				
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	2,31; 9,71
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0015
Hedges' g	-	-	-	0,1830
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1154
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,0440; 0,4100
52 Wochen				
n	145	145	150	150
MW	52,53	0,89	57,32	6,35
SD	22,418	19,528	20,463	21,262
SEM	1,862	1,622	1,671	1,736
Min	5,0	-52,0	5,0	-50,0
Median	52,00	2,00	57,00	5,00
Max	100,0	50,0	100,0	90,0
LS-MW (SEM)	-	-0,17 (1,442)	-	5,84 (1,420)
LS-MW 95 %-KI	-	-3,01; 2,66	-	3,05; 8,63
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	6,02 (1,906)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	2,27; 9,76
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0017
Hedges' g	-	-	-	0,1834
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1167
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,0463; 0,4131
60 Wochen^c				
n	146	146	150	150
MW	51,57	0,32	56,62	5,50
SD	22,863	20,367	20,270	20,620
SEM	1,892	1,686	1,655	1,684

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	5,0	-55,0	5,0	-52,0
Median	50,00	0,00	57,00	5,00
Max	100,0	57,0	100,0	70,0
LS-MW (SEM)	-	-0,70(1,677)	-	4,48 (1,651)
LS-MW 95 %-KI	-	-4,00; 2,60	-	1,23; 7,73
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	5,19 (2,144)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	0,97; 9,41
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0162
Hedges' g	-	-	-	0,1403
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1164
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,0887; 0,3694
Physisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	161	-	166	-
MW	62,55	-	67,20	-
SD	22,382	-	20,192	-
SEM	1,764	-	1,567	-
Min	0,0	-	5,0	-
Median	65,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	148	148	154	154
MW	71,96	9,29	75,91	8,80
SD	19,532	21,492	17,772	16,901
SEM	1,606	1,767	1,432	1,362
Min	10,0	-50,0	10,0	-50,0
Median	75,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	50,0
LS-MW (SEM)	-	6,84 (1,331)	-	8,29 (1,318)
LS-MW 95 %-KI	-	4,23; 9,45	-	5,70; 10,87

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	1,44 (1,771)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-2,03; 4,92
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,4150
Hedges' g	-	-	-	0,0467
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1151
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1799; 0,2732
52 Wochen				
n	144	144	148	148
MW	75,40	12,17	78,16	11,44
SD	17,986	21,553	17,944	18,037
SEM	1,499	1,796	1,475	1,483
Min	25,0	-45,0	30,0	-40,0
Median	80,00	10,00	85,00	10,00
Max	100,0	80,0	100,0	65,0
LS-MW (SEM)	-	9,66 (1,347)	-	10,89 (1,337)
LS-MW 95 %-KI	-	7,01; 12,30	-	8,26; 13,51
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	1,23 (1,796)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-2,30; 4,76
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,4940
Hedges' g	-	-	-	0,0400
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1171
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1904; 0,2704
60 Wochen^c				
n	146	146	150	150
MW	74,52	11,82	75,85	8,85

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	18,904	21,147	19,717	18,768
SEM	1,564	1,750	1,610	1,532
Min	15,0	-50,0	20,0	-40,0
Median	80,00	10,00	80,00	10,00
Max	100,0	95,0	100,0	60,0
LS-MW (SEM)	-	9,56 (1,468)	-	8,84 (1,460)
LS-MW 95 %-KI	-	6,67; 12,45	-	5,97; 11,72
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	-0,71 (1,893)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-4,44; 3,01
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,7060
Hedges' g	-	-	-	-0,0217
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1163
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2506; 0,2071
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	162	-	165	-
MW	64,10	-	63,74	-
SD	27,294	-	26,812	-
SEM	2,144	-	2,087	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	70,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	150	150	153	153
MW	67,90	3,14	71,93	8,42
SD	26,076	27,657	25,721	24,634
SEM	2,129	2,258	2,079	1,992
Min	0,0	-80,0	0,0	-75,0
Median	75,00	0,00	80,00	5,00
Max	100,0	95,0	100,0	80,0

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
LS-MW (SEM)	-	1,88 (1,787)	-	7,31 (1,773)
LS-MW 95 %-KI	-	-1,62; 5,39	-	3,83; 10,79
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	5,43 (2,368)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	0,78; 10,08
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0222
Hedges' g	-	-	-	0,1314
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1150
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,0950; 0,3578
52 Wochen				
n	145	145	149	149
MW	70,58	6,99	73,93	10,97
SD	25,838	27,476	24,717	24,994
SEM	2,146	2,282	2,025	2,048
Min	0,0	-85,0	0,0	-65,0
Median	80,00	5,00	85,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	90,0
LS-MW (SEM)	-	4,82 (1,809)	-	9,55 (1,790)
LS-MW 95 %-KI	-	1,27; 8,37	-	6,03; 13,06
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	4,72 (2,399)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	0,01; 9,43
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0493
Hedges' g	-	-	-	0,1145
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1167
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1153; 0,3442
60 Wochen^c				

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	147	147	149	149
MW	70,55	7,02	74,11	10,84
SD	25,957	26,836	25,875	26,827
SEM	2,141	2,213	2,120	2,198
Min	0,0	-85,0	0,0	-60,0
Median	80,00	5,00	85,00	5,00
Max	100,0	90,0	100,0	90,0
LS-MW (SEM)	-	5,51 (2,038)	-	9,25 (2,023)
LS-MW 95 %-KI	-	1,49; 9,52	-	5,27; 13,23
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	3,74 (2,617)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-1,41; 8,89
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,1538
Hedges' g	-	-	-	0,0829
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1163
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1460; 0,3117
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	162	-	166	-
MW	67,08	-	67,77	-
SD	29,950	-	30,242	-
SEM	2,353	-	2,347	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	75,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	150	150	154	154
MW	71,28	4,00	77,22	9,09
SD	28,649	35,862	25,989	31,157
SEM	2,339	2,928	2,094	2,511
Min	0,0	-100,0	0,0	-75,0

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	75,00	0,00	83,33	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
LS-MW (SEM)	-	1,40 (2,183)	-	7,32 (2,158)
LS-MW 95 %-KI	-	-2,88; 5,68	-	3,09; 11,56
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	5,92 (2,910)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	0,21; 11,63
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0421
Hedges' g	-	-	-	0,1164
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1148
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1095; 0,3423
52 Wochen				
n	145	145	150	150
MW	74,54	7,36	79,00	11,22
SD	25,980	32,372	24,572	30,850
SEM	2,157	2,688	2,006	2,519
Min	0,0	-75,0	16,7	-66,7
Median	75,00	0,00	91,67	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
LS-MW (SEM)	-	4,14 (2,212)	-	9,38 (2,181)
LS-MW 95 %-KI	-	-0,21; 8,48	-	5,09; 13,66
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	5,24 (2,949)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-0,55; 11,03
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0759
Hedges' g	-	-	-	0,1032
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1165
Hedges' g 95 %-	-	-	-	-0,1262; 0,3325

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
KI				
60 Wochen^c				
n	147	147	150	150
MW	74,72	8,05	78,83	10,94
SD	27,749	34,654	26,133	32,757
SEM	2,289	2,858	2,134	2,675
Min	0,0	-100,0	0,0	100,0
Median	83,33	0,00	91,67	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
LS-MW (SEM)	-	6,04 (2,317)	-	9,88 (2,294)
LS-MW 95 %-KI	-	1,48; 10,60	-	5,36; 14,39
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	3,84 (2,968)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-2,00; 9,68
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,1971
Hedges' g	-	-	-	0,0749
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1161
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1536; 0,3034
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	162	-	166	-
MW	47,49	-	46,07	-
SD	31,180	-	30,541	-
SEM	2,450	-	2,370	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	150	150	154	154
MW	57,83	10,29	65,67	18,52
SD	28,390	33,286	27,990	33,699

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,318	2,718	2,255	2,716
Min	0,0	-62,5	0,0	-100,0
Median	56,25	9,38	68,75	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
LS-MW (SEM)	-	7,52 (2,198)	-	16,78 (2,173)
LS-MW 95 %-KI	-	3,21; 11,84	-	12,52; 21,05
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	9,26 (2,919)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	3,53; 14,99
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0016
Hedges' g	-	-	-	0,1815
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1150
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,0447; 0,4077
52 Wochen				
n	145	145	150	150
MW	62,46	15,60	65,88	18,60
SD	29,394	32,652	29,159	33,804
SEM	2,441	2,712	2,381	2,760
Min	0,0	-75,0	0,0	-100,0
Median	62,50	18,75	68,75	18,75
Max	100,0	93,8	100,0	100,0
LS-MW (SEM)	-	12,27 (2,228)	-	17,12 (2,198)
LS-MW 95 %-KI	-	7,89; 16,64	-	12,81; 21,44
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	4,86 (2,961)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-0,96; 10,67
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,1014
Hedges' g	-	-	-	0,0953

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1165
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1340; 0,3247
60 Wochen^c				
n	147	147	150	150
MW	63,10	15,90	67,46	19,93
SD	29,568	34,186	28,612	34,391
SEM	2,439	2,820	2,336	2,808
Min	0,0	-75,0	0,0	-50,0
Median	66,67	12,50	75,00	15,63
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
LS-MW (SEM)	-	12,80 (2,436)	-	17,15 (2,408)
LS-MW 95 %-KI	-	8,00; 17,59	-	12,41; 21,89
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	4,36 (3,122)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-1,79; 10,50
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,1638
Hedges' g	-	-	-	0,0808
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1161
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1477; 0,3093
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	160	-	166	-
MW	59,06	-	61,14	-
SD	31,221	-	31,080	-
SEM	2,468	-	2,412	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	62,50	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	147	147	154	154

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	73,72	13,86	77,19	15,75
SD	28,359	31,383	24,924	31,468
SEM	2,339	2,588	2,008	2,536
Min	0,0	-75,0	0,0	-62,5
Median	75,00	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
LS-MW (SEM)	-	11,09 (2,037)	-	14,50 (2,002)
LS-MW 95 %-KI	-	7,09; 15,09	-	10,57; 18,43
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	3,41 (2,704)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-1,90; 8,72
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,2076
Hedges' g	-	-	-	0,0725
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1153
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1545; 0,2995
52 Wochen				
n	144	144	149	149
MW	75,95	17,19	80,62	19,38
SD	28,013	32,316	22,249	33,999
SEM	2,334	2,693	1,823	2,785
Min	0,0	-62,5	12,5	-75,0
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
LS-MW (SEM)	-	13,56 (2,059)	-	18,06 (2,030)
LS-MW 95 %-KI	-	9,52; 17,60	-	14,08; 22,05
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	4,51 (2,740)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-0,87; 9,88
LS-MW Unterschied p-	-	-	-	0,1005

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Wert				
Hedges' g	-	-	-	0,0959
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1169
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1342; 0,3260
60 Wochen^c				
n	144	144	149	149
MW	76,22	17,36	76,34	14,93
SD	27,590	32,827	26,681	32,837
SEM	2,299	2,736	2,186	2,690
Min	0,0	-87,5	0,0	-62,5
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
LS-MW (SEM)	-	14,75 (2,281)	-	14,08 (2,246)
LS-MW 95 %-KI	-	10,26; 19,23	-	9,66; 18,50
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	-0,66 (2,927)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-6,42; 5,10
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,8212
Hedges' g	-	-	-	-0,0131
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1169
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2431; 0,2169
Vitalität				
Baseline^b				
n	161	-	166	-
MW	42,91	-	44,65	-
SD	24,602	-	23,195	-
SEM	1,939	-	1,800	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	37,50	-	43,75	-
Max	100,0	-	100,0	-

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
26 Wochen				
n	148	148	154	154
MW	51,44	8,18	57,01	12,16
SD	23,181	26,245	22,287	25,957
SEM	1,905	2,157	1,796	2,092
Min	0,0	-68,8	0,0	-50,0
Median	50,00	6,25	62,50	6,25
Max	100,0	75,0	100,0	75,0
LS-MW (SEM)	-	6,42 (1,751)	-	12,03 (1,727)
LS-MW 95 %-KI	-	2,98; 9,86	-	8,63; 15,42
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	5,60 (2,314)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	1,06; 10,15
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0157
Hedges' g	-	-	-	0,1389
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1152
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,0879; 0,3657
52 Wochen				
n	144	144	148	148
MW	55,69	13,15	59,50	14,48
SD	23,605	24,964	21,718	26,103
SEM	1,967	2,080	1,785	2,146
Min	0,0	-43,8	6,3	-56,3
Median	56,25	9,38	62,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	75,0
LS-MW (SEM)	-	10,48 (1,770)	-	14,36 (1,750)
LS-MW 95 %-KI	-	7,00; 13,96	-	10,92; 17,80
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	3,88 (2,346)
LS-MW Unterschied	-	-	-	-0,73; 8,48

	Prednison ^a (N = 164)		Avacopan ^a (N = 166)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
95 %-KI				
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,0987
Hedges' g	-	-	-	0,0965
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1171
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1340; 0,3270
60 Wochen^c				
n	146	146	150	150
MW	54,84	12,19	58,00	13,00
SD	22,941	25,716	22,355	25,912
SEM	1,899	2,128	1,825	2,116
Min	0,0	-50,0	6,3	-56,3
Median	56,25	9,38	62,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	75,0
LS-MW (SEM)	-	10,36 (1,891)	-	12,71 (1,870)
LS-MW 95 %-KI	-	6,64; 14,09	-	9,03; 16,39
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-	2,34 (2,429)
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-	-2,44; 7,12
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	-	0,3358
Hedges' g	-	-	-	0,0559
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1163
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1730; 0,2847
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; Max: Maximum; LS: Last Square</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

Die allgemeine Lebensqualität wurde mit Hilfe des Fragebogens SF-36 von den Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie bewertet (Tabelle 4-98). Der Fragebogen umfasst einen mentalen und einen körperlichen Gesamtscore, die sich jeweils aus vier verschiedenen Unterkategorien zusammensetzen. Der Wertebereich der verschiedenen Kategorien liegt zwischen 0 und 100 Punkten, wobei 100 Punkte den bestmöglichen allgemeinen Gesundheitszustand darstellen.

Zur Baseline betrug der mentale Gesamtscore im Schnitt bei 160/164 Patienten der Prednison-Gruppe 42,14 Punkte (SD = 13,3) und bei 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 44,18 Punkte (SD = 12,65). Zu Studienwoche 26 war der mentale Gesamtscore in beiden Behandlungsarmen angestiegen. Bei 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe lag nun ein durchschnittlicher mentaler Gesamtscore von 47,03 Punkten (SD = 11,49) vor, was einer Änderung im Vergleich zur Baseline von 4,72 Punkten (SD = 13,83) entsprach. In der Avacopan-Gruppe fiel der mentale Gesamtscore bei 154/166 Patienten im Mittel mit 49,42 Punkten (SD = 10,63) höher aus. Es lag eine durchschnittliche Zunahme von 5,19 Punkten (SD = 11,74) im Vergleich zur Baseline vor. In der Studienwoche 52 hatten die Patienten erneut ihre Lebensqualität besser eingeschätzt. Der durchschnittliche mentale Gesamtscore lag nun in der Prednison-Gruppe bei 144/164 Patienten bei 48,78 Punkten (SD = 10,76) und in der Avacopan-Gruppe bei 148/166 Patienten bei 50,85 Punkten (SD = 9,79). Im Vergleich zur Baseline war die Punktzahl des mentalen Gesamtscores in der Prednison-Gruppe um 6,31 Punkte (SD = 13,43) und in der Avacopan-Gruppe um 6,83 Punkte (SD = 12,23) angestiegen. In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der nicht mehr die Studienmedikation verabreicht wurde, fiel die Bewertung des mentalen Gesamtscores in beiden Behandlungsgruppen ähnlich wie in Studienwoche 52 aus. 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe erreichten im Schnitt 48,51 Punkte (SD = 10,95) und 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 49,41 Punkte (SD = 10,9). Somit war der mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline in der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 6,38 Punkte (SD = 13,36) und in der Avacopan-Gruppe um 5,27 Punkte (SD = 12,15) angestiegen.

Der mentale Gesamtscore setzt sich aus den Unterkategorien Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und physisches Wohlbefinden zusammen.

Das physische Wohlbefinden wurde zur Baseline von 161/164 Patienten der Prednison-Gruppe mit durchschnittlich 62,55 Punkten (SD = 22,38) und von 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 67,20 Punkten (SD = 20,19) bewertet. Zu Studienwoche 26 nahm in beiden Behandlungsarmen die Einschätzung zu. 148/164 Patienten der Prednison-Gruppe gaben im Schnitt 71,96 Punkte (SD = 19,53) und 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 75,91 Punkte (SD = 17,77) an. Im Vergleich zur Baseline wurde somit das physische Wohlbefinden im Mittel um 9,29 Punkte (SD = 21,49) bzw. 8,80 Punkte (SD = 16,90) besser bewertet. Zu Studienwoche 52 stieg die Bewertung weiter an. 144/164 Patienten der Prednison-Gruppe erzielten durchschnittlich 75,40 Punkte (SD = 17,99), was einen Anstieg im Vergleich zur Baseline von mittleren 12,17 Punkten (SD = 21,55) bedeutete. In der Avacopan-Gruppe lag bei 148/166 Patienten eine Erhöhung von durchschnittlich 11,44 Punkten (SD = 18,04) auf 78,16 Punkte (SD = 17,94) vor. In beiden Behandlungsarmen hatten die Patienten somit eine

klinisch relevante Verbesserung ihres physischen Wohlbefindens im Vergleich zur Baseline erfahren. Im Vergleich zu Studienwoche 52 nahm die Einschätzung in der Nachbeobachtungsphase ohne die Vergabe der Studienmedikation wieder ab. 146/164 Patienten der Prednison-Gruppe gaben durchschnittlich 74,52 Punkte (SD = 18,90) und 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 75,85 Punkte (SD = 19,72) an. In der Prednison-Gruppe war die Verbesserung im Vergleich zur Baseline mit 11,82 Punkten (SD = 21,15) weiterhin klinisch relevant. In der Avacopan-Gruppe hingegen konnte keine klinisch relevante Verbesserung wie zu Studienwoche 52 beobachtet werden. Dies zeigt an, dass die Einschätzung des physischen Wohlbefindens ohne die Vergabe von Avacopan deutlich schlechter ausfiel.

Zur Baseline lag in der Unterkategorie emotionale Rollenfunktion bei 162/164 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt eine Punktzahl von 67,08 Punkten (SD = 29,95) und bei 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe von 67,77 Punkten (SD = 30,24) vor. Zu Studienwoche 26 änderte sich bei 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe die Bewertung um durchschnittlich 4,0 Punkte (SD = 35,86) auf 71,28 Punkte (SD = 2,34). In der Avacopan-Gruppe wurde die emotionale Rollenfunktion von 154/166 Patienten im Mittel statistisch signifikant besser eingeschätzt (Hedges'g = 0,1148; 95 %-KI = [-0,1095; 0,3423]; p = 0,0421), und zwar mit 77,22 Punkten (SD = 25,99), was einem Anstieg im Vergleich zur Baseline von 9,09 Punkten (SD = 31,16) entsprach. Zu Studienwoche 52 wurde die emotionale Rollenfunktion in beiden Behandlungsarmen erneut besser eingestuft. 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe gaben durchschnittlich 74,54 Punkte (SD = 25,98) und somit eine Änderung im Vergleich zur Baseline von 7,36 Punkten (SD = 32,37) an. In der Avacopan-Gruppe lag bei 150/166 Patienten ein mittlerer Wert von 79,00 Punkten (SD = 24,57). Die durchschnittliche Erhöhung von 11,22 Punkten (SD = 30,85) im Vergleich zur Baseline zeigt eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Rollenfunktion unter der Behandlung mit Avacopan an. Der Behandlungsunterschied war knapp nicht statistisch signifikant. In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der nicht mehr mit Prednison oder Avacopan behandelt wurde, ist die Punktzahl in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar geblieben. 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe gaben im Schnitt 74,72 Punkte (SD = 27,75) und 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 78,83 Punkte (SD = 26,13) an. Mit einer Änderung von durchschnittlich 10,94 Punkten (SD = 32,76) im Vergleich zur Baseline lag in der Avacopan-Gruppe weiterhin eine klinisch relevante Verbesserung vor.

Die soziale Funktionsfähigkeit wurde zur Baseline von 160/164 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich mit 59,06 Punkten (SD = 31,22) und von 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 61,14 Punkten (SD = 31,08) angegeben. Im Vergleich zur Baseline stieg die Bewertung bei 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 13,86 Punkte (SD = 31,38) auf 73,72 Punkte (SD = 28,36) an. 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe gaben mit 77,19 Punkten (SD = 24,92) und einer Änderung zur Baseline von durchschnittlich 15,75 Punkten (SD = 31,47) höhere Bewertungen der sozialen Funktionsfähigkeit ab, obschon der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant war. In beiden Behandlungsarmen lag allerdings eine klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit im Vergleich zur Baseline vor. Die positive Einschätzung der Patienten nahm zu Studienwoche 52 weiter zu. 144/164 Patienten der Prednison-Gruppe erzielten im Schnitt 75,95 Punkte (SD = 28,01) und

149/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 80,62 Punkte (SD = 22,25). Die Änderungen im Vergleich zur Baseline von mittleren 17,19 Punkten (SD = 32,32) bzw. 19,38 Punkten (SD = 33,999) zeigten erneut eine klinisch relevante Verbesserung an. Diese Beurteilung wurde in ähnlicher Weise bei 144/164 Patienten der Prednison-Gruppe auch in der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne Studienmedikation abgegeben, und zwar lagen 76,22 Punkte (SD = 27,59) im Schnitt vor. In der Avacopan Gruppe hingegen hatte sich die Punktzahl im Vergleich zu Studienwoche 52 reduziert und betrug bei 149/166 Patienten nur noch 76,34 Punkte (SD = 26,68). Ohne die Vergabe von Avacopan haben die Patienten somit ihre soziale Funktionsfähigkeit wieder schlechter empfunden.

Die Unterkategorie Vitalität wurde zur Baseline von 161/164 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt mit 42,91 Punkten (SD = 24,60) und von 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 44,65 Punkten (SD = 23,195) bewertet. In der Prednison-Gruppe stieg die Vitalität zu Studienwoche 26 bei 148/164 Patienten um durchschnittlich 8,18 Punkte (SD = 26,25) auf 51,44 Punkte (SD = 23,18) an. In der Avacopan-Gruppe lag mit einem Behandlungsunterschied von mittleren 5,60 Punkten (SD = 2,31) eine statistisch signifikant höhere Bewertung vor (Hedges'g = 0,1389; 95 %-KI = [-0,0879; 0,3657]; p = 0,0157). 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe gaben eine durchschnittliche Bewertung von 57,01 Punkten (SD = 22,29) ab, was einer Erhöhung im Vergleich zur Baseline von 12,16 Punkten (SD = 25,96) entsprach. Diese Erhöhung zeigt eine klinisch relevante Verbesserung der Vitalität unter der Avacopan-Behandlung an. Zu Studienwoche 52 nahm in beiden Behandlungsarmen die Bewertung zu und war nun bei beiden Gruppen klinisch relevant. 144/164 Patienten der Prednison-Gruppe erzielten eine mittlere Vitalität von 55,69 Punkten (SD = 23,61) und damit einen Anstieg im Vergleich zur Baseline von 13,15 Punkten (SD = 24,96). In der Avacopan-Gruppe wurde bei 148/166 Patienten eine durchschnittliche Bewertung von 59,60 Punkten (SD = 21,72) und damit eine Erhöhung im Vergleich zur Baseline von 14,48 Punkten (SD = 26,1) berichtet. In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der die Patienten weder Prednison noch Avacopan erhielten, nahm die Bewertung in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zu Studienwoche 52 leicht ab, obschon weiterhin eine klinisch relevante Verbesserung der Vitalität im Vergleich zur Baseline vorlag. 146/164 Patienten der Prednison-Gruppe gaben im Schnitt 54,84 Punkte (SD = 22,94) und 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 58,00 Punkte (SD = 22,36) an. Es lag eine Änderung im Vergleich zur Baseline von mittleren 12,19 Punkten (SD = 25,72) bzw. 13,00 Punkten (SD = 25,91) vor.

Der körperliche Gesamtscore wurde zur Baseline von 160/164 Patienten der Prednison-Gruppe mit durchschnittlich 40,14 Punkten (SD = 10,49) und bei 165/166 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 39,24 Punkten (SD = 10,28) bewertet. Zu Studienwoche 26 hat sich der körperliche Gesamtscore bei 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe nur geringfügig verändert. Mit einer Änderung im Vergleich zu Baseline von mittleren 1,8 Punkten (SD = 10,69) betrug er 42,05 Punkte (SD = 10,41). In der Avacopan-Gruppe hingegen war der körperliche Gesamtscore zu Studienwoche 26 im Vergleich zur Baseline stärker angestiegen, und zwar um 4,75 Punkte (SD = 10,61), sodass nun bei 153/166 Patienten ein durchschnittlicher Wert von

44,16 Punkten (SD = 10,29) vorlag. Der Behandlungsunterschied von 3,1 Punkten war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Hedges'g = 0,1818; 95 %-KI = [-0,0460; 0,4095]; p = 0,0017). Auch zu Studienwoche 52 haben 147/166 Patienten der Avacopan-Gruppe den körperlichen Gesamtscore mit durchschnittlich 44,77 Punkten (SD = 9,71) statistisch signifikant höher bewertet als 144/164 Patienten der Prednison-Gruppe mit 43,11 Punkten (SD = 10,8) (Hedges'g = 0,1383; 95 %-KI = [-0,0927; 0,3693]; p = 0,0183). Die Patienten der Prednison-Gruppe hatten im Schnitt den körperlichen Gesamtscore mit 3,43 Punkten (SD = 11,03) und die Patienten der Avacopan-Gruppe mit 5,29 Punkten (SD = 11,01) besser als zur Baseline bewertet. Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungsphase ohne Vergabe der Studienmedikation hatte sich der körperliche Gesamtscore nur noch geringfügig geändert und lag bei 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe bei 43,36 Punkten (SD = 10,79) bzw. bei 149/166 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 45,03 Punkten (SD = 9,88). Im Vergleich zur Baseline hatte sich der körperliche Gesamtscore somit um mittlere 3,59 Punkte (SD = 11,63) in der Prednison-Gruppe und um 5,55 Punkte (SD = 10,91) in der Avacopan-Gruppe erhöht.

Der körperliche Gesamtscore wird aus den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung gebildet.

Die Unterkategorie körperliche Schmerzen wurde von 161/164 Patienten der Prednison-Gruppe zur Baseline mit durchschnittlich 52,71 Punkten (SD = 32,73) bewertet. 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe gaben wiederum im Mittel zur Baseline 41,40 Punkte (SD = 30,62) an. Zu Studienwoche 26 war in beiden Behandlungsarmen die Bewertung deutlich angestiegen. 149/164 Patienten der Prednison-Gruppe stuften körperliche Schmerzen im Schnitt mit 63,85 Punkten (SD = 27,57) ein, was einer durchschnittlichen Verbesserung im Vergleich zur Baseline von 10,95 Punkten (SD = 35,25) entsprach. Unter der Behandlung mit Avacopan fiel bei 154/166 Patienten die Erhöhung mit durchschnittlich 15,70 Punkten (SD = 32,85) auf 67,64 Punkten (SD = 27,94) höher aus. In beiden Behandlungsarmen lag somit eine klinisch relevante Verbesserung in der Unterkategorie körperliche Schmerzen vor. Der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans war knapp nicht statistisch signifikant. Dieser Trend setzte sich Studienwoche 52 fort. Sowohl unter Prednison als auch unter Avacopan haben die Patienten weniger körperliche Schmerzen als zur Baseline empfunden. 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe erzielten durchschnittlich 65,40 Punkte (SD = 27,56) und 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 68,84 Punkte (SD = 27,63). Die Änderung im Vergleich zur Baseline von 14,46 Punkten (SD = 35,77) bzw. 16,84 Punkten (SD = 34,66) waren ebenfalls klinisch relevant. In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60, in der nicht mehr die Studienmedikation verabreicht wurde, änderten sich die Bewertungen geringfügig im Vergleich zur Baseline, und zwar bei 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe auf 66,71 Punkte (SD = 26,93) und bei 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe auf 68,62 Punkte (SD = 27,63).

Zur Baseline bewerteten 161/164 Patienten der Prednison-Gruppe und 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe ihre allgemeine Gesundheitswahrnehmung im Schnitt mit 51,11 Punkten (SD = 19,21) bzw. 51,44 Punkten (SD = 20,65). Zu Studienwoche 26 schätzten 148/164 Patienten der Prednison-Gruppe ihre allgemeine Gesundheitswahrnehmung mit einer Änderung

von -2,40 Punkten (SD = 18,41) schlechter als zur Baseline ein. Im Schnitt wurde eine Punktzahl von 49,59 Punkten (SD = 20,34) erreicht. In der Avacopan-Gruppe hingegen haben 154/166 Patienten ihre allgemeine Gesundheitswahrnehmung mit einer Änderung von mittleren 3,25 Punkten (SD = 19,91) auf 54,71 Punkte (SD = 20,17) besser bewertet. Der durchschnittliche Behandlungsunterschied von 6,01 Punkten (SD = 1,89) war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Hedges'g = 0,1830; 95 %-KI = [-0,0440; 0,4100]; $p = 0,0015$). Zu Studienwoche 52 lag bei 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe ein mittlerer Wert von 52,53 Punkten vor (SD = 22,72), was einer Änderung im Vergleich zur Baseline von 0,89 Punkten (SD = 19,53) entsprach. In der Avacopan-Gruppe wurde die allgemeine Gesundheitswahrnehmung bei 150/166 Patienten mit 57,32 Punkten (SD = 20,46) erneut statistisch signifikant besser bewertet (Hedges'g = 0,1834; 95 %-KI = [-0,0463; 0,4131]; $p = 0,0017$). In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der die Patienten keine Studienmedikation erhielten, ging die Punktzahl in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zu Studienwoche 52 leicht zurück. Im Schnitt lag bei 146/164 Patienten der Prednison-Patienten eine Bewertung von 51,57 Punkten (SD = 22,86) und bei 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe von 56,62 Punkten (SD = 20,27) vor.

Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde zur Baseline von 162/164 Patienten der Prednison-Gruppe mit durchschnittlich 64,10 Punkten (SD = 27,29) und von 165/166 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 63,74 Punkten (SD = 26,81) bewertet. Zu Studienwoche 26 änderte sich die Einschätzung der 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 3,14 Punkte (SD = 27,66) im Vergleich zur Baseline auf 67,90 Punkte (SD = 26,08). In der Avacopan-Gruppe nahm die körperliche Funktionsfähigkeit mehr zu. 153/166 Patienten gaben mittlere 71,93 Punkte (SD = 25,72) an, was einer Zunahme von 8,42 Punkten (SD = 24,63) entsprach. Der Behandlungsunterschied von durchschnittlich 5,43 Punkten (SD = 2,37) war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Hedges'g = 0,1314; 95 %-KI = [-0,0950; 0,3578]; $p = 0,0222$). Zu Studienwoche 52 lag bei 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe eine Erhöhung um 6,99 Punkte (SD = 27,48) im Vergleich zur Baseline auf 70,58 Punkte (SD = 25,84) vor. In der Avacopan-Gruppe hingegen wurde die körperliche Funktionsfähigkeit mit durchschnittlich 73,93 Punkten (SD = 24,72) statistisch signifikant besser eingeschätzt (Hedges'g = 0,1145; 95 %-KI = [-0,1153; 0,3442]; $p = 0,0493$). Der Anstieg im Vergleich zur Baseline von mittleren 10,97 Punkten (SD = 24,99) zeigt eine klinisch relevante Verbesserung unter der Therapie mit Avacopan an. In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der die Patienten weder Prednison noch Avacopan erhielten, ist die Bewertung der körperlichen Funktionsfähigkeit stabil geblieben. 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe erzielten im Schnitt eine Bewertung von 70,55 Punkten (SD = 25,96) und 149/166 Patienten der Avacopan-Gruppe von 74,11 Punkten (SD = 25,88). In der Avacopan-Gruppe lag weiterhin eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline von durchschnittlich 10,84 Punkten (SD = 26,83) vor.

Die körperliche Rollenfunktion wurde zur Baseline bei 162/164 Patienten der Prednison-Gruppe mit durchschnittlich 47,49 Punkten (SD = 31,18) und bei 166/166 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 46,07 Punkten (SD = 30,54) angegeben. Zu Studienwoche 26 wurde in beiden Behandlungsarmen eine deutliche Erhöhung im Vergleich zur Baseline erzielt, die in

beiden Fällen eine klinisch relevante Verbesserung anzeigt. So erhöhte sich der Baseline-Wert bei 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 10,29 Punkte (SD = 33,29) auf 57,83 Punkte (SD = 28,39) und bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe um sogar 18,52 Punkte (SD = 33,7) auf 65,67 Punkte (SD = 27,99). Der Behandlungsunterschied von mittleren 9,26 Punkten (SD = 2,92) war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Hedges' $g = 0,1815$; 95 %-KI = [-0,0447; 0,4077]; $p = 0,0016$). Zu Studienwoche 52 wurde unter der Prednison-Behandlung eine weitere Erhöhung im Vergleich zur Baseline beobachtet, während unter Avacopan die Bewertung der körperlichen Rollenfunktion stabil geblieben war. 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe gaben durchschnittlich 62,46 Punkte (SD = 29,39) an, was einer Erhöhung von mittleren 15,60 Punkten (SD = 32,65) entsprach. Bei 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe lagen mittlere 65,88 Punkte (SD = 29,16) und ein Anstieg von 18,60 Punkten (SD = 33,8) im Vergleich zur Baseline vor. In beiden Behandlungsarmen lag somit zu Studienwoche 52 eine klinisch relevante Verbesserung der körperlichen Rollenfunktion im Vergleich zur Baseline vor. In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der die Studienmedikation nicht mehr verabreicht wurde, wurden ähnliche Bewertungen im Mittel erzielt. 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe gaben 63,10 Punkte (SD = 29,57) und 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 67,46 Punkte (SD = 28,61) an. Die Erhöhungen von durchschnittlich 16,90 Punkten (SD = 34,19) bzw. 19,93 Punkten (SD = 34,39) im Vergleich zur Baseline waren erneut klinisch relevant.

CLEAR-Studie

Tabelle 4-99: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den Fragebogen SF-36 in der CLEAR-Studie

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
Mentaler Gesamtscore									
Baseline^b									
n	10	-	-	13	-	-	9	-	-
MW	45,491	-	-	37,732	-	-	50,981	-	-
SD	8,8106	-	-	11,0689	-	-	13,4335	-	-
SE	2,7862	-	-	3,0700	-	-	4,4778	-	-
Min	28,86	-	-	22,71	-	-	17,47	-	-
Max	60,09	-	-	56,63	-	-	62,86	-	-
Tag 85									
n	10	10	10	13	13	13	7	7	7
MW	44,725	-0,766	0,97	49,510	11,779	39,46	56,453	2,197	4,25
SD	10,2805	12,297	29,311	10,8573	12,362	46,946	4,1614	2,822	5,369
SE	3,2510	3,888	9,269	3,0113	3,428	13,021	1,5729	1,066	2,029
Min	26,62	-17,24	-35,9	26,04	-4,66	-9,4	50,89	-0,99	-1,6
Max	58,05	22,67	64,1	61,52	33,20	146,2	61,87	7,72	14,7
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,0400	0,0491	-	0,0076	0,0072
LS-MW	-	-	-	-	8,079	22,107	-	13,697	39,677

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
95 %-KI	-	-	-	-	0,385; 15,773	0,09; 44,12	-	3,799; 23,595	11,21; 68,14
Tag 169^c									
n	9	9	9	13	13	13	7	7	7
MW	47,698	1,084	3,07	48,018	10,287	35,22	52,615	-1,641	-3,17
SD	9,4398	7,950	15,947	10,9245	12,623	41,403	8,6068	6,504	12,743
Min	3,1466	2,650	5,316	3,0299	3,501	11,483	3,2531	2,458	4,816
Median	27,69	-10,90	-18,1	29,61	-16,95	-35,1	35,42	-15,50	-30,4
Max	59,14	12,41	26,6	61,48	28,20	98,2	62,28	4,78	9,1
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,3821	0,2891	-	0,1807	0,0700
LS-MW	-	-	-	-	3,456	11,949	-	6,728	26,343
95 %-KI	-	-	-	-	-4,413; 11,325	-10,44; 34,34	-	-3,223; 16,679	-2,24; 54,92
Körperlicher Gesamtscore									
Baseline^b									
n	10	-	-	13	-	-	9	-	-
MW	40,476	-	-	42,082	-	-	44,886	-	-
SD	8,3573	-	-	10,2976	-	-	10,4566	-	-
SE	2,6428	-	-	2,8560	-	-	3,4855	-	-
Min	23,70	-	-	25,26	-	-	26,27	-	-
Max	51,38	-	-	58,11	-	-	56,54	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
Tag 85									
n	10	10	10	13	13	13	7	7	7
MW	45,859	5,383	18,24	48,826	6,744	22,60	51,491	4,863	14,41
SD	4,6106	8,521	31,313	7,6451	11,294	37,688	5,9217	6,391	20,290
SE	1,4580	2,694	9,902	2,1204	3,132	10,453	2,2382	2,415	7,669
Min	37,83	-5,31	-10,8	31,32	-13,19	-29,6	39,73	-1,42	-2,6
Max	50,76	23,16	97,7	58,56	29,48	116,7	57,96	13,45	51,2
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,3672	0,3175	-	0,2553	0,2143
LS-MW	-	-	-	-	2,852	9,778	-	4,467	15,092
95 %-KI	-	-	-	-	-3,441; 9,144	-9,67; 29,23	-	-3,328; 12,263	-9,00; 39,19
Tag 169									
n	9	9	9	13	13	13	7	7	7
MW	43,507	2,575	11,27	45,187	3,105	14,75	49,216	2,588	6,31
SD	4,9257	10,058	27,743	9,0874	13,851	42,305	10,5544	4,020	9,280
SE	1,6419	3,352	9,248	2,5204	3,841	11,733	3,9892	1,519	3,507
Min	38,03	-13,36	-26,0	28,29	-23,24	-45,1	27,73	-3,43	-6,7
Max	49,83	14,35	60,6	57,43	30,58	121,1	59,01	8,93	20,9
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,5251	0,3531	-	0,2065	0,2436

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
LS-MW	-	-	-	-	2,047	9,241	-	5,026	14,303
95 %-KI	-	-	-	-	-4,375; 8,468	-10,56; 29,04	-	-2,860; 12,912	-10,04; 38,64
Körperliche Schmerzen									
Baseline^b									
n	10	-	-	14	-	-	9	-	-
MW	67,7	-	-	61,0	-	-	71,9	-	-
SD	30,94	-	-	30,79	-	-	37,05	-	-
SE	9,78	-	-	8,23	-	-	12,35	-	-
Min	22	-	-	12	-	-	12	-	-
Max	100	-	-	100	-	-	100	-	-
Tag 85									
n	10	10	10	13	13	13	7	7	7
MW	80,5	12,8	46,90	81,2	21,7	94,69	93,0	14,0	66,99
SD	19,50	23,28	75,703	22,87	34,41	160,971	18,52	24,60	125,780
SE	6,17	7,36	23,939	6,34	9,54	44,645	7,00	9,30	47,540
Min	52	-32	-38,1	41	-59	-59,0	51	0	0,0
Max	100	40	181,8	100	69	566,7	100	59	325,0
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,8136	0,6570	-	0,2097	0,2075
LS-MW	-	-	-	-	2,2	20,1	-	14,2	70,4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
95 %-KI	-	-	-	-	-16,3; 20,6	-70,37; 110,66	-	-8,3; 36,7	-40,28; 181,09
Tag 169^c									
n	9	9	9	14	14	14	7	7	7
MW	77,2	4,4	32,86	72,5	11,5	85,44	84,0	5,0	43,21
SD	19,99	31,69	98,456	24,07	40,03	200,311	22,48	20,81	97,203
SE	6,66	10,56	32,819	6,43	10,70	53,535	8,50	7,86	36,739
Min	51	-33	-39,3	31	-69	-69,0	42	-28	-28,0
Max	100	62	281,8	100	88	733,3	100	33	250,0
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,9715	0,6404	-	0,3634	0,3853
LS-MW	-	-	-	-	-0,3	21,3	-	10,4	48,7
95 %-KI	-	-	-	-	-19,0; 18,4	-69,79; 112,48	-	-12,4; 33,2	-62,88; 160,21
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung									
Baseline^b									
n	10	-	-	14	-	-	9	-	-
MW	45,0	-	-	55,1	-	-	66,2	-	-
SD	20,70	-	-	14,87	-	-	16,26	-	-
SE	6,55	-	-	3,98	-	-	5,42	-	-
Min	13	-	-	37	-	-	40	-	-
Max	78	-	-	87	-	-	87	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
Tag 85									
n	10	10	10	13	13	13	7	7	7
MW	50,7	5,7	31,89	58,5	2,3	7,70	61,8	-1,5	-1,76
SD	13,89	19,13	53,655	16,22	14,19	32,330	20,04	14,57	23,697
SE	4,39	6,05	16,967	4,50	3,93	8,967	7,58	5,51	8,956
Min	31	-41	-52,1	32	-20	-38,5	32	-17	-20,7
Max	70	20	150,4	92	35	84,7	87	28	47,4
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,1995	0,9208	-	0,0974	0,5910
LS-MW	-	-	-	-	9,1	1,5	-	15,1	10,6
95 %-KI	-	-	-	-	-5,0; 23,2	-28,92; 31,95	-	-2,9; 33,0	-28,66; 49,80
Tag 169									
n	9	9	9	14	14	14	7	7	7
MW	45,0	-2,2	17,02	49,3	-5,8	-7,61	56,3	-6,9	-10,81
SD	17,93	26,48	71,580	16,54	16,46	28,843	31,01	27,47	43,123
SE	5,98	8,83	23,860	4,42	4,40	7,709	11,72	10,38	16,299
Min	17	-42	61,9	19	-48	-71,9	17	-55	-76,6
Max	77	30	156,0	78	20	48,7	100	28	47,4
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,3820	0,6846	-	0,0834	0,5622

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
LS-MW	-	-	-	-	6,2	-6,2	-	15,9	11,5
95 %-KI	-	-	-	-	-7,9; 20,2	-36,55; 24,19	-	-2,2; 34,0	-28,00; 50,95
Physisches Wohlbefinden									
Baseline^b									
n	10	-	-	13	-	-	9	-	-
MW	66,0	-	-	62,3	-	-	81,7	-	-
SD	16,63	-	-	19,64	-	-	19,53	-	-
SE	5,26	-	-	5,45	-	-	6,51	-	-
Min	35	-	-	30	-	-	35	-	-
Max	85	-	-	90	-	-	100	-	-
Tag 85									
n	10	10	10	13	13	13	7	7	7
MW	65,0	-1,0	0,83	78,8	16,5	33,53	88,6	2,1	3,38
SD	16,33	15,42	25,869	20,22	16,76	38,337	10,69	12,86	15,683
SE	5,16	4,88	8,180	5,61	4,65	10,633	4,04	4,86	5,928
Min	30	-20	-23,5	40	-5	-8,3	70	-20	-22,2
Max	85	30	60,0	100	50	125,0	100	20	26,7
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,0017	0,0007	-	0,0073	0,0010
LS-MW	-	-	-	-	17,3	32,3	-	19,2	40,5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
95 %-KI	-	-	-	-	6,8; 27,7	14,24; 50,36	-	5,4; 32,9	17,17; 63,81
Tag 169									
n	9	9	9	13	13	13	7	7	7
MW	70,0	2,2	5,42	74,6	12,3	29,46	85,0	-1,4	-0,69
SD	14,79	11,21	21,166	17,50	18,21	45,199	11,55	14,06	17,098
SE	4,93	3,74	7,055	4,85	5,05	12,536	4,36	5,31	6,463
Min	35	-10	-11,8	50	-25	-31,3	65	-25	-27,8
Max	85	30	60,0	100	45	150,0	100	20	26,7
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,1251	0,0292	-	0,1217	0,0168
LS-MW	-	-	-	-	8,3	20,8	-	10,9	29,0
95 %-KI	-	-	-	-	-2,4; 19,0	2,19; 39,40	-	-3,0; 24,8	5,43; 52,55
Körperliche Funktionsfähigkeit									
Baseline^b									
n	10	-	-	14	-	-	9	-	-
MW	67,0	-	-	67,9	-	-	74,4	-	-
SD	20,84	-	-	28,94	-	-	33,02	-	-
SE	6,59	-	-	7,73	-	-	11,01	-	-
Min	15	-	-	10	-	-	15	-	-
Max	90	-	-	100	-	-	100	-	-
Tag 85									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
n	10	10	10	13	13	13	7	7	7
MW	72,2	5,2	33,43	84,2	13,5	83,15	92,9	11,4	60,57
SD	12,04	22,14	96,733	16,18	27,87	234,883	9,06	22,31	149,861
SE	3,81	7,00	30,590	4,49	7,73	65,145	3,43	8,43	56,642
Min	45	-35	-43,8	40	-15	-20,0	75	-5	-5,3
Max	85	45	300,0	100	85	850,0	100	60	400,0
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,1596	0,1903	-	0,0401	0,0343
LS-MW	-	-	-	-	10,4	61,0	-	19,0	124,7
95 %-KI	-	-	-	-	-4,2; 25,1	-31,19; 153,11	-	0,9; 37,1	9,59; 239,85
Tag 169									
n	9	9	9	14	14	14	7	7	7
MW	70,5	3,8	25,63	72,5	4,6	68,56	87,9	6,4	15,43
SD	20,17	25,76	71,110	22,17	35,54	217,675	27,82	7,48	24,296
SE	6,72	8,59	23,703	5,92	9,50	58,176	10,51	2,83	9,183
Min	44	-45	-50,0	25	-65	-72,2	25	-5	-5,0
Max	95	30	196,0	100	80	800,0	100	20	66,7
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,7535	0,2131	-	0,0952	0,1261
LS-MW	-	-	-	-	2,3	58,2	-	15,6	89,8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
95 %-KI	-	-	-	-	-12,5; 17,2	-34,41; 150,74	-	-2,5; 34,0	-26,09; 205,71
Emotionale Rollenfunktion									
Baseline^b									
n	10	-	-	14	-	-	9	-	-
MW	75,0	-	-	54,8	-	-	76,9	-	-
SD	22,57	-	-	34,86	-	-	38,59	-	-
SE	7,14	-	-	9,32	-	-	12,86	-	-
Min	42	-	-	8	-	-	0	-	-
Max	100	-	-	100	-	-	100	-	-
Tag 85									
n	10	10	10	13	13	13	7	7	7
MW	75,0	0,0	7,52	78,9	21,8	104,04	95,2	10,7	34,52
SD	26,94	34,71	50,819	22,72	33,95	138,604	9,45	21,89	75,522
SE	8,52	10,98	16,070	6,30	9,42	38,442	3,57	8,27	28,544
Min	25	-67	-66,7	42	-33	-33,3	75	-8	-8,3
Max	100	50	100,0	100	75	402,4	100	50	200,0
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,3687	0,2235	-	0,0201	0,1914
LS-MW	-	-	-	-	8,6	43,7	-	27,7	57,5
95 %-KI	-	-	-	-	-10,4; 27,6	-27,47; 114,93	-	4,5; 50,9	-29,64; 144,59

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
Tag 169									
n	9	9	9	14	14	14	7	7	7
MW	75,9	-1,8	3,48	77,4	22,6	113,80	84,5	-0,0	-5,99
SD	23,00	30,00	40,714	26,45	37,19	158,109	34,18	9,61	28,375
SE	7,67	10,00	13,571	7,07	9,94	42,256	12,92	3,63	10,725
Min	33	-50	-50,0	25	-50	-60,0	8	-17	-66,8
Max	100	42	71,5	100	75	502,4	100	17	24,9
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,4527	0,1693	-	0,1947	0,7626
LS-MW	-	-	-	-	7,3	49,8	-	15,4	13,3
95 %-KI	-	-	-	-	-12,0; 26,5	-21,88; 121,41	-	-8,1; 38,8	-74,28; 100,79
Körperliche Rollenfunktion									
Baseline^b									
n	10	-	-	14	-	-	9	-	-
MW	45,7	-	-	34,4	-	-	59,7	-	-
SD	31,46	-	-	27,59	-	-	41,94	-	-
SE	9,95	-	-	7,37	-	-	13,98	-	-
Min	0	-	-	0	-	-	0	-	-
Max	100	-	-	100	-	-	100	-	-
Tag 85									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
n	10	10	9	13	13	12	7	7	6
MW	59,4	13,7	114,68	71,2	36,1	198,64	83,9	16,1	16,90
SD	17,25	34,97	264,695	23,32	33,47	281,084	24,70	24,44	29,485
SE	5,45	11,06	88,232	6,47	9,28	81,142	9,34	9,24	12,037
Min	38	-50	-50,0	25	-31	-35,7	38	0	0,0
Max	94	63	793,7	100	81	992,1	100	63	75,0
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,1170	0,8692	-	0,0590	0,8253
LS-MW	-	-	-	-	14,8	14,2	-	23,3	-26,5
95 %-KI	-	-	-	-	-3,8; 33,5	-157,91; 186,24	-	-0,9; 47,5	-267,05; 213,99
Tag 169									
n	9	9	8	14	14	13	7	7	6
MW	57,7	11,8	105,59	67,9	33,5	173,28	77,7	9,8	1,37
SD	16,45	28,73	279,161	25,10	38,10	237,749	32,64	26,75	43,050
SE	5,48	9,58	98,698	6,71	10,18	65,940	12,34	10,11	17,575
Min	31	-38	-37,5	25	-63	-71,4	13	-19	-60,1
Max	75	56	793,7	100	88	892,1	100	56	75,0
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,0993	0,8715	-	0,1134	0,8415
LS-MW	-	-	-	-	15,7	14,0	-	19,6	-24,1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
95 %-KI	-	-	-	-	-3,1; 34,5	-158,67; 186,58	-	-4,8; 44,1	-265,32; 217,10
Soziale Funktionsfähigkeit									
Baseline^b									
n	10	-	-	14	-	-	9	-	-
MW	73,8	-	-	45,5	-	-	81,9	-	-
SD	19,94	-	-	23,31	-	-	34,86	-	-
Min	6,31	-	-	6,23	-	-	11,62	-	-
Median	50	-	-	13	-	-	0	-	-
Max	100	-	-	88	-	-	100	-	-
Tag 85									
n	10	10	10	13	13	13	7	7	7
MW	80,0	6,3	15,58	80,8	35,6	142,89	96,4	5,4	9,18
SD	22,20	31,32	40,158	18,13	24,92	149,622	9,45	9,83	18,769
SE	7,02	9,90	12,699	5,03	6,91	41,498	3,57	3,72	7,094
Min	38	-63	-62,5	50	-13	-20,0	75	0	0,0
Max	100	38	60,0	100	75	500,0	100	25	50,0
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,3464	0,4410	-	0,1507	0,0780
LS-MW	-	-	-	-	9,9	29,1	-	17,7	78,2
95 %-KI	-	-	-	-	-11,0; 30,7	-46,13; 104,39	-	-6,6; 42,0	-9,09; 165,52

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
Tag 169									
n	9	9	9	14	14	14	7	7	7
MW	86,1	11,1	18,89	71,4	25,9	122,81	87,5	-3,6	-2,55
SD	24,56	23,75	39,467	25,21	35,17	172,963	21,65	15,67	20,067
SE	8,19	7,92	13,156	6,74	9,40	46,226	8,18	5,92	7,585
Min	38	-25	-33,3	25	-50	-66,7	50	-38	-42,9
Max	100	38	75,0	100	75	600,0	100	13	25,0
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,6775	0,7770	-	0,8163	0,1685
LS-MW	-	-	-	-	-4,4	10,7	-	2,9	61,1
95 %-KI	-	-	-	-	-25,5; 16,7	-64,99; 86,48	-	-21,7; 27,4	-26,69; 148,92
Vitalität									
Baseline^b									
n	10	-	-	13	-	-	9	-	-
MW	41,28	-	-	39,92	-	-	54,88	-	-
SD	17,465	-	-	18,331	-	-	31,972	-	-
Min	5,523	-	-	5,084	-	-	10,657	-	-
Median	6,3	-	-	12,5	-	-	6,3	-	-
Max	62,5	-	-	81,3	-	-	100,0	-	-
Tag 85									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
n	10	10	10	13	13	13	7	7	7
MW	45,64	4,36	49,47	62,20	22,28	96,55	71,44	10,71	82,97
SD	14,153	20,418	107,347	19,527	27,191	118,522	21,004	15,590	182,758
SE	4,476	6,457	33,946	5,416	7,541	32,872	7,939	5,893	69,076
Min	25,0	-37,5	-60,0	25,0	-25,0	-50,0	37,5	-12,5	-12,5
Max	68,8	31,2	296,8	93,8	58,3	350,4	93,8	31,2	495,2
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,0168	0,2136	-	0,0123	0,0035
LS-MW	-	-	-	-	19,03	47,48	-	25,62	147,26
95 %-KI	-	-	-	-	3,58; 34,49	-28,18; 123,13	-	5,79; 45,44	50,79; 243,73
Tag 169									
n	9	9	9	13	13	13	7	7	7
MW	47,94	5,56	61,09	57,72	17,79	86,83	64,31	3,59	95,79
SD	19,758	24,296	138,278	21,234	30,833	122,390	19,672	19,354	263,854
SE	6,586	8,099	46,093	5,889	8,552	33,945	7,435	7,315	99,727
Min	12,5	-50,0	-80,0	12,5	-43,8	-77,8	37,5	-18,7	-24,9
Max	75,0	25,0	396,8	81,3	56,3	350,4	100,0	43,7	693,7
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,1106	0,5073	-	0,1005	0,0037
LS-MW	-	-	-	-	12,73	25,75	-	16,67	148,07

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
95 %-KI	-	-	-	-	-3,01; 28,47	-51,65; 103,15	-	-3,34; 36,68	50,46; 245,68
Berichtete Gesundheitsveränderung									
Baseline^b									
n	10	-	-	14	-	-	9	-	-
MW	3,8	-	-	3,9	-	-	3,4	-	-
SD	0,92	-	-	1,46	-	-	0,88	-	-
SE	0,29	-	-	0,39	-	-	0,29	-	-
Min	2	-	-	1	-	-	2	-	-
Max	5	-	-	5	-	-	5	-	-
Tag 85									
n	10	10	10	13	13	13	7	7	7
MW	3,8	0,0	7,17	2,9	-1,2	-10,13	2,9	-0,4	-9,52
SD	0,79	1,15	41,142	0,86	1,72	70,239	1,07	1,27	33,482
SE	0,25	0,37	13,010	0,24	0,48	19,481	0,40	0,48	12,655
Min	2	-2	-50,0	1	-4	-80,0	1	-3	75,0
Max	5	2	100,0	4	2	200,0	4	1	33,3
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,0403	0,3959	-	0,0959	0,0332
LS-MW	-	-	-	-	-1,0	-13,6	-	-1,0	-42,5
95 %-KI	-	-	-	-	-2,0; -0,0	-45,55; 18,30	-	-2,2; 0,2	-81,46; -3,51

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	A (N = 11)			B (N = 14)			C (N = 13)		
	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung	Absoluter Wert ^a	Absolute Änderung	Prozentuale Änderung
Tag 169									
n	9	9	9	14	14	14	7	7	7
MW	3,2	-0,6	-4,26	2,9	-1,0	-1,90	2,9	-0,4	-7,14
SD	1,09	1,74	53,542	1,23	2,00	76,213	1,46	1,72	53,668
SE	0,36	0,58	17,847	0,33	0,53	20,369	0,55	0,65	20,285
Min	1	-3	-75,0	1	-4	-80,0	1	-3	-75,0
Max	4	2	100,0	5	2	200,0	5	2	66,7
MMRM-Analyse									
p-Wert	-	-	-	-	0,4775	0,7918	-	0,5541	0,1978
LS-MW	-	-	-	-	-0,4	4,3	-	-0,4	-25,6
95 %-KI	-	-	-	-	-1,3; 0,6	-27,91; 36,42	-	-1,6; 0,8	-65,06; 13,79
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Die Punktzahl des SF-36 liegt zwischen 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.</p> <p>^b Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>^c Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden. Der Fragebogen SF-36 wurde erst mittels Amendment 3.0 (30. Mai 2014) in die Studie aufgenommen und wurde daher nur in der Studienphase 3 eingesetzt.</p> <p>Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)</p> <p>Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)</p> <p>Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo</p>									

Um die allgemeine Lebensqualität der Patienten der CLEAR-Studie zu ermitteln, wurde der Fragebogen SF-36 herangezogen (Tabelle 4-95, Abbildung 4-10). Die mögliche Punktzahl des SF-36 liegt zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Da der Fragebogen erst mittels Amendment 3.0 (30. Mai 2014) in die Studie aufgenommen wurde, wurde er nur in der Studienphase 3 eingesetzt. Aus dem Grund werden keine gepoolten Ergebnisse der gesamten Studie gezeigt, sondern nur die Ergebnisse der Patienten der Gruppen A, B und C, die sich in der dritten Studienphase befanden. In der Gruppe A waren somit 11, in der Gruppe B 14 und in der Gruppe C 13 Patienten.

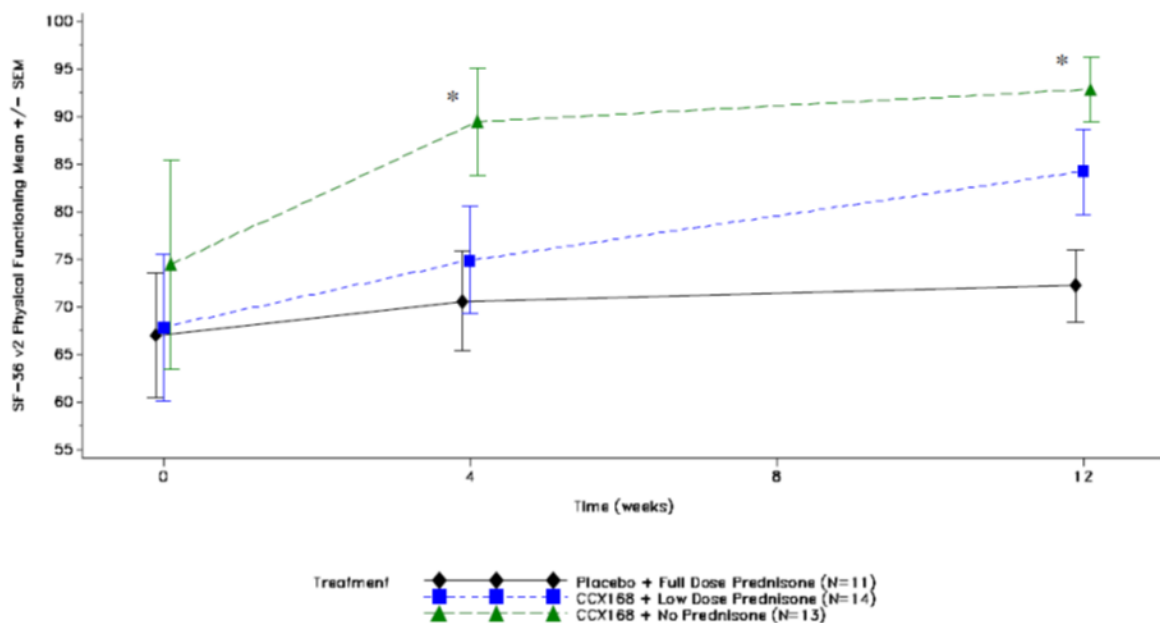


Abbildung 4-11: Ergebnisse der Kategorie körperliche Funktionsfähigkeit des Fragebogens SF-36 aus der CLEAR-Studie – Prozentuale Veränderungen gegenüber der Baseline bis Studientag 85. * = statistisch signifikante Unterschiede $p < 0,05$ (absolute oder relative Unterschiede).

Im mentalen Gesamtscore erreichten 10/11 Patienten der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, im Schnitt 45,49 Punkte (SD = 8,81) zur Baseline. 13/14 Patienten der Gruppe B, die Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, erreichten einen durchschnittlichen mentalen Gesamtscore von 37,73 Punkten (SD = 11,07). In der Gruppe C, in denen die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo bekamen, wurde bei 9/13 Patienten zur Baseline ein mentaler Gesamtscore von mittleren 50,98 Punkten (SD = 13,43) erreicht. Somit lag bei allen Patienten der mentale Gesamtscore auf der Skala von 0 bis 100 im mittleren Bereich. Patienten der Gruppe B gaben den niedrigsten Wert an.

Zu Tag 85 hatte sich in der Gruppe A der mentale Gesamtscore mit durchschnittlichen - 0,77 Punkten (SD = 12,3) im Vergleich zur Baseline nicht verändert und lag bei 10/11 Patienten

im Schnitt bei 44,73 Punkten (SD = 10,28). In der Gruppe C hatte sich der Gesamtscore der 7/11 Patienten um mittlere 2,2 Punkte (SD = 2,82) auf 56,45 Punkte (SD = 4,16) erhöht. Die größte Veränderung des mentalen Gesamtscores war bei 13/13 Patienten der Gruppe B berichtet worden. Hier nahm der Score im Schnitt um 11,79 Punkte (SD = 12,36) im Vergleich zur Baseline zu und lag bei 49,51 Punkten (SD = 10,86). Diese deutliche Verbesserung zeigt eine klinisch relevante Veränderung an. Im Vergleich zu Gruppe A lagen zudem unter der Behandlung mit Avacopan für die Gruppe B (95 %-KI = [0,385; 15,773]; $p = 0,0400$) und für die Gruppe C (95 %-KI = [3,799; 23,595]; $p = 0,0076$) ein signifikanter Unterschied vor.

In der Nachbeobachtungsphase zu Tag 169, in der die Patienten nicht mehr Avacopan/Prednison bzw. Placebo erhielten, blieb der durchschnittliche mentale Gesamtscore der Gruppen A und C im Vergleich zu Baseline nahezu unverändert. In der Gruppe A wurde bei 9/11 Patienten ein mittlerer Wert von 47,7 Punkten (SD = 9,44) mit einer Änderung 1,08 Punkten (SD = 7,95) und in der Gruppe C bei 7/13 Patienten von 52,62 Punkten (SD = 8,61) mit einer Änderung von -1,64 Punkten (SD = 6,50) berichtet. In der Gruppe B, in der die Patienten Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, lag im Vergleich zur Baseline eine mittlere Zunahme von 10,29 Punkten (SD = 12,63) vor. Diese Zunahme war nicht in der Nachbeobachtungsphase eingetreten, da hier der erreichte Gesamtscore der 13/14 Patienten mit 48,02 Punkten (SD = 10,92) vergleichbar zum mittleren Gesamtscore an Studientag 85 war. Die Verbesserung ist somit allein auf die Therapie mit Avacopan und niedrig dosiertes Prednison zurückzuführen. In der Nachbeobachtungsphase wurden bei allen drei Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede ermittelt.

Der mentale Gesamtscore setzt sich aus den Unterkategorien Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und physisches Wohlbefinden zusammen.

10/11 Patienten der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, bewerteten die Unterkategorie Vitalität an Tag 85 um durchschnittlich 4,36 Punkte (SD = 20,42) höher als zur Baseline. Bei 7/13 Patienten der Gruppe C, die Avacopan und Prednison-Placebo erhielten, nahm die Vitalität zu diesem Zeitpunkt im Schnitt um 10,71 Punkte (SD = 15,90) zu, während die größte absolute Änderung bei 14/14 Patienten der Gruppe B, die mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison behandelt wurden, beobachtet wurde. Die Behandlungsdifferenzen von Avacopan (Gruppe B und C) im Vergleich zu Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison (Gruppe A) waren laut MMRM-Analyse statistisch signifikant (Gruppe B: 95 %-KI = [3,58; 34,49]; $p = 0,0168$; Gruppe C: 95 %-KI = [5,79; 45,44]; $p = 0,0123$). In der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 nahm die Vitalität durchschnittlich im Vergleich zu Tag 85 bei Patienten der Gruppe B und C ab, bei Patienten der Gruppe A zu.

In der Gruppe A nahm bei 10/11 Patienten die soziale Funktionsfähigkeit an Tag 85 im Vergleich zur Baseline um 6,3 Punkte (SD = 31,32) im Mittel zu. 7/13 Patienten der Gruppe B berichteten im Schnitt von einer absoluten Änderung von 5,4 Punkten (SD = 9,83). Die größte Verbesserung war bei 13/14 Patienten der Gruppe B, die mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison behandelt wurden, eingetreten und lag durchschnittlich bei 35,6 Punkten (SD = 24,92). In der Gruppe A nahm in der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 die

Einschätzung der sozialen Funktionsfähigkeit weiter zu, während sie in den Gruppen B und C zurückging. Hier gilt anzumerken, dass die Patienten der Gruppe C während der Studienphase an Tag 85 fast die höchste mögliche Punktzahl von durchschnittlich 96,4 Punkten (SD = 9,45) berichteten und damit ihren Gesundheitszustand sehr hoch bewerteten.

Die emotionale Rollenfunktion veränderte sich bei 10/11 Patienten der Gruppe A im Schnitt an Tag 85 im Vergleich zur Baseline nicht (0,0 Punkte (SD = 34,71)). Bei 13/14 Patienten der Gruppe A bzw. bei 7/13 Patienten der Gruppe B wurde die emotionale Rollenfunktion mit durchschnittlich 21,8 Punkten (SD = 33,95) bzw. 10,7 Punkten (SD = 21,89) besser bewertet als zur Baseline. Der Unterschied zwischen Gruppe C und A war laut MMRM-Analyse statistisch signifikant (95 %-KI = [4,5; 50,9]; $p = 0,0201$). In der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 wurde die emotionale Rollenfunktion von den Patienten aller drei Gruppen durchschnittlich schlechter bewertet.

Die Bewertung der Unterkategorie physisches Wohlbefinden blieb an Tag 85 im Vergleich zur Baseline bei 10/11 Patienten der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, und bei 7/13 Patienten der Gruppe C, die Avacopan und Prednison-Placebo erhielten, nahezu konstant. Die mittlere absolute Änderung der Gruppe A betrug -1,0 Punkte (SD = 15,42) und der Gruppe C 2,1 Punkte (SD = 12,86). Unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (Gruppe B, 13/14 Patienten) war der Baseline-Wert im Schnitt um 16,5 Punkte (SD = 16,76) angestiegen. Der absolute Unterschied zwischen Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison (Gruppe A) im Vergleich zu beiden Behandlungsarmen mit Avacopan (Gruppe B und C) war laut MMRM-Analyse statistisch signifikant (Gruppe B: 95 %-KI = [6,8; 27,7]; $p = 0,0017$; Gruppe C: 95 %-KI = [5,4; 32,9]; $p = 0,0073$). In der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 wurde das physische Wohlbefinden der Patienten der Gruppe B und C im Schnitt schlechter eingeschätzt als an Tag 85, in der Gruppe A nahm die Bewertung zu.

Der körperliche Gesamtscore betrug bei 10/11 Patienten der Gruppe A zur Baseline durchschnittlich 40,48 Punkte (SD = 8,36). 13/14 Patienten der Gruppe A wiesen einen körperlichen Gesamtscore von 42,08 Punkten (SD = 10,30) auf. In der Gruppe C hatten 9/11 Patienten einen mittleren Gesamtscore von 44,89 Punkten (SD = 10,46). Somit war der Baseline-Wert zwischen den einzelnen Patientengruppen vergleichbar und lag auf der Gesamtskala von möglichen 0 bis 100 Punkten im mittleren Bereich.

An Studientag 85 nahm in allen drei Behandlungsgruppen der körperliche Gesamtscore im Schnitt zu. Die größte Änderung wurde bei 13/14 Patienten der Gruppe erzielt, bei denen der Score um mittlere 6,74 Punkte (SD = 11,29) auf 48,83 Punkte (SD = 7,65) angestiegen war. 10/11 Patienten der Gruppe A berichteten im Schnitt von einem körperlichen Gesamtscore von 45,86 Punkten (SD = 4,62), was einer mittleren Änderung von 5,38 Punkten (SD = 8,52) entsprach. 7/13 Patienten der Gruppe C erzielten einen körperlichen Gesamtscore von durchschnittlich 51,49 Punkten (SD = 5,92) und somit einen Anstieg von mittleren

4,86 Punkten (SD = 6,39). Die Unterschiede zwischen den Gruppen B und C im Vergleich zu Gruppe A waren nicht statistisch signifikant.

An Tag 169 in der Nachbeobachtungsphase, in der nicht mehr mit Avacopan / Prednison bzw. Placebo behandelt wurde, nahm im Schnitt der körperliche Gesamtscore im Vergleich zu Studientag 85 bei allen drei Gruppen wieder ab. So wurden bei 9/11 Patienten der Gruppe A ein durchschnittlicher Gesamtscore von 43,51 Punkten (SD = 4,61), bei 13/14 Patienten der Gruppe A von 45,19 Punkten (SD = 9,09) und bei 7/11 Patienten der Gruppe A von 49,22 Punkten (SD = 10,55) berichtet. Es lagen keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen B bzw. C mit der Gruppe A vor.

Der körperliche Gesamtscore wird aus den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung gebildet.

In der Unterkategorie körperliche Funktionsfähigkeit betrug die Änderung der Bewertung der 10/11 Patienten der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, im Schnitt 5,2 Punkte (SD = 22,14) an Studientag 85 im Vergleich zur Baseline. Bei 13/14 Patienten der Gruppe B, die Avacopan und niedrig dosiertes Prednison bekamen, änderte sich die Einschätzung um mittlere 13,5 Punkte (SD = 27,87) und bei 7/13 Patienten der Gruppe C, die Avacopan und Prednison erhielten, um mittlere 11,4 Punkte (SD = 22,31). Der Unterschied zwischen der Gruppe A und C war laut MMRM-Analyse statistisch signifikant (95 %-KI = [0,9; 37,1]; $p = 0,0401$). In der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 nahm die körperliche Funktionsfähigkeit im Vergleich zu Tag 85 aller Patienten im Schnitt wieder ab.

Bei der körperlichen Rollenfunktion trat bei allen drei Behandlungsarmen an Tag 85 im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung ein. Die größte mittlere absolute Änderung wurde bei 13/14 Patienten der Gruppe B beobachtet (36,1 Punkte (SD = 33,47)), gefolgt von 7/13 Patienten der Gruppe C (16,1 Punkte (SD = 24,44)) und von 10/11 Patienten der Gruppe A (13,7 Punkte (SD = 34,97)). In der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 war die Bewertung der Patienten in allen drei Behandlungsarmen im Vergleich zu Tag 85 geringer.

In der Unterkategorie körperliche Schmerzen trat bei allen drei Behandlungsgruppen eine Verbesserung an Tag 85 im Vergleich zur Baseline ein. Die größte Verbesserung von durchschnittlich 21,7 Punkten (SD = 34,41) war unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (Gruppe B, 14/14 Patienten) gefolgt von einer mittleren Änderung von 14,0 Punkten (SD = 24,6) unter Avacopan und Prednison-Placebo (Gruppe C, 7/13 Patienten) eingetreten, während unter Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison (Gruppe A, 10/11 Patienten) eine Änderung von 12,8 Punkten (SD = 23,28) im Schnitt ermittelt wurde. In der Nachbeobachtungsphase an Tag 169, in der nicht mehr mit Avacopan behandelt wurde, nahmen die körperlichen Schmerzen der Patienten aller drei Behandlungsgruppen im Durchschnitt wieder zu.

Auch in der Unterkategorie allgemeine Gesundheitswahrnehmung berichteten 10/11 Patienten der Gruppe B und 7/13 Patienten der Gruppe C von einer deutlichen Veränderung an Tag 85 im Vergleich zur Baseline. Der Ausgangswert stieg durchschnittlich bei Patienten der Gruppe B um 58,8 Punkte (SD = 16,22) und bei Patienten der Gruppe C um 61,8 Punkte (SD = 20,04) an. In der Gruppe A hingegen, wurde bei 10/11 Patienten eine mittlere Veränderung von 5,7 Punkten (SD = 19,13) dokumentiert. In der Nachbeobachtungsphase an Tag 169 wurde die allgemeine Gesundheitswahrnehmung von allen Patienten im Mittel wieder schlechter bewertet als während der Behandlungsphase an Tag 85.

Abschließend wurde beim SF-36 der Unterpunkt berichtete Gesundheitsveränderung erhoben. Zur Baseline betrug der Wert bei 10/11 Patienten der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, durchschnittlich 3,8 Punkte (SD = 0,92). 14/14 Patienten der Gruppe B, die Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, wiesen zur Baseline im Mittel einen Wert von 3,9 Punkten (SD = 1,46) und 9/13 Patienten der Gruppe C, die Avacopan und Prednison verabreicht bekommen haben, von 3,4 Punkten (SD = 0,88) auf. Im Vergleich zur Baseline änderte sich an Studientag 85 im Schnitt die berichtete Gesundheitswahrnehmung bei 10/11 Patienten der Gruppe A um 0,0 Punkte (SD = 1,15), bei 13/14 Patienten der Gruppe B um -1,2 Punkte (SD = 0,86) und bei 7/13 Patienten der Gruppe C um -0,4 Punkte (SD = 1,27). Der Behandlungsunterschied zwischen der Gruppe A und der Gruppe B war laut MMRM-Analyse statistisch signifikant (95 %-KI = [-2,0; -0,0]; $p = 0,0403$). An Tag 169 in der Nachbeobachtungsphase wurde bei 9/11 Patienten der Gruppe A eine durchschnittliche berichtete Gesundheitswahrnehmung von 3,2 Punkten (SD = 1,09), bei 14/14 Patienten der Gruppe B von 2,9 Punkten (SD = 1,23) und bei 7/13 Patienten der Gruppe C von 2,9 Punkten (SD = 1,46) ermittelt. Somit hatte sich der absolute Wert bei den Patienten der Gruppen B und C an Tag 169 im Vergleich zu Tag 85 nicht geändert, während er bei den Patienten der Gruppe A leicht gesunken war.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der ADVOCATE-Studie hatten sich der mentale und körperliche Gesamtscore über die Studiendauer von 52 Wochen erhöht, was eine Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität anzeigt. Dabei fielen bei den Patienten der Avacopan-Gruppe die Bewertungen stets höher aus als bei Patienten der Prednison-Gruppe. Ohne die Vergabe der Studienmedikation in der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 waren die Bewertungen nahezu unverändert geblieben bzw. leicht gesunken. Ohne Studienmedikation war somit keine weitere Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität eingetreten.

Der mentale Gesamtscore fiel zur Studienphase in der Avacopan-Gruppe stets numerisch höher aus. Beispielsweise betrug er zu Studienwoche 26 bei 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt 47,03 Punkte (SD = 11,49) und bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 49,42 Punkte (SD = 10,63). Dies entsprach einem Anstieg im Vergleich zur Baseline von 4,72 Punkten (SD = 13,83) bzw. 5,19 Punkten (SD = 11,74).

Das physische Wohlbefinden nahm in beiden Behandlungsarmen über die Studiendauer hinzu, wobei numerisch höhere Werte in der Avacopan-Gruppe vorlagen. Zu Studienwoche 52 beispielsweise lagen bei 144/164 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 75,40 Punkte (SD = 17,99) und bei 148/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 78,16 Punkte (SD = 17,94) vor. Dies entsprach einer mittleren Erhöhung von 12,17 Punkten (SD = 21,55) bzw. 11,44 Punkten (SD = 18,04) im Vergleich zur Baseline und war somit in beiden Behandlungsarmen klinisch relevant. In der Nachbeobachtungsphase nahm die Einschätzung insbesondere in der Avacopan-Gruppe deutlich ab, sodass nicht mehr eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline wie zu Studienwoche 52 vorlag.

Die emotionale Rollenfunktion verbesserte sich ebenso über die Studiendauer, wobei sie von den Patienten der Avacopan-Gruppe stets höher bewertet wurde. Zu Studienwoche 26 lag ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von 5,92 Punkten (SD = 2,91) zugunsten Avacopans vor (Hedges'g = 0,1148; 95 %-KI = [-0,1095; 0,3423]; p = 0,0421). 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe gaben zu diesem Zeitpunkt im Schnitt 71,28 Punkte (SD = 2,34) und 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 77,22 Punkte (SD = 25,99) an. Zu Studienwoche 52 wurde unter der Behandlung mit Avacopan eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Rollenfunktion mit einer Änderung von 11,22 Punkten (SD = 30,85) im Vergleich zur Baseline bei 150/166 Patienten erzielt. In der Prednison-Gruppe hingegen lag nur eine durchschnittliche Änderung von 7,36 Punkten (SD = 32,37) bei 145/164 Patienten vor. In der Nachbeobachtungsphase ist die Bewertung der emotionalen Rollenfunktion in beiden Behandlungsarmen vergleichbar geblieben.

Über die Studiendauer lag in beiden Behandlungsarmen eine klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit im Vergleich zur Baseline vor. In der Prednison-Gruppe wurde eine mittlere Zunahme von 13,86 Punkte (SD = 31,38) bei 147/164 Patienten zu Studienwoche 26 und von 17,19 Punkten (SD = 32,32) bei 144/164 Patienten zu Studienwoche 52 berichtet. In der Avacopan-Gruppe lag bei 154/166 Patienten zu Studienwoche 26 eine Erhöhung von durchschnittlich 15,75 Punkten (SD = 31,47) und bei 149/166 Patienten zu Studienwoche 52 von 19,38 Punkten (SD = 33,999) im Vergleich zur Baseline vor. Die Bewertung der Avacopan-Patienten fiel numerisch stets höher aus. Zum Beispiel betrug die durchschnittliche soziale Funktionsfähigkeit zu Studienwoche 52 bei 144/164 Patienten der Prednison-Gruppe 75,95 Punkte (SD = 28,01) und bei 149/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 80,62 Punkte (SD = 22,25). In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne die Vergabe der Studienmedikation blieb die Bewertung in der Prednison-Gruppe stabil, während sie in der Avacopan-Gruppe deutlich abnahm. Ohne die Vergabe von Avacopan haben die Patienten somit ihre soziale Funktionsfähigkeit wieder schlechter empfunden.

Über die gesamte Studiendauer wurde unter der Therapie mit Avacopan eine klinisch relevante Verbesserung der Vitalität im Vergleich zur Baseline erzielt. Zu Studienwoche 26 lag bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe eine Erhöhung von 12,16 Punkten (SD = 25,96) und zu Studienwoche 52 bei 148/166 Patienten von 14,48 Punkten (SD = 26,1) vor. Die Bewertung der Vitalität war unter Avacopan stets höher ausgefallen und mit einem Behandlungsunterschied von mittleren 5,60 Punkten (SD = 2,31) zu Studienwoche 26

statistisch signifikant (Hedges'g = 0,1389; 95 %-KI = [-0,0879; 0,3657]; p = 0,0157). 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe gaben eine durchschnittliche Bewertung von 57,01 Punkten (SD = 22,29) ab; 148/164 Patienten der Prednison-Gruppe hingegen nur durchschnittlich 51,44 Punkte (SD = 23,18). Zu Studienwoche 52 wurde auch in der Prednison-Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung mit einem Anstieg der Vitalität von mittleren 13,15 Punkten (SD = 24,96) im Vergleich zur Baseline erzielt. In der Nachbeobachtungsphase blieb die Bewertung in beiden Behandlungsarmen stabil.

Der körperliche Gesamtscore wurde sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu Studienwoche 52 von den Patienten der Avacopan-Gruppe signifikant höher bewertet als von den Patienten der Prednison-Gruppe (Woche 26: Behandlungsunterschied von 3,1 Punkten; Hedges'g = 0,1818; 95 %-KI = [-0,0460; 0,4095]; p = 0,0017. Woche 52: Behandlungsunterschied von 2,34 Punkten; Hedges'g = 0,1383; 95 %-KI = [-0,0927; 0,3693]; p = 0,0183). Zu Studienwoche 26 beispielsweise hatte sich der körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline durchschnittlich bei 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe um 1,8 Punkte (SD = 10,69) auf 42,05 Punkte (SD = 10,41) geändert, während bei 153/166 Patienten der Avacopan-Gruppe ein Anstieg von 4,75 Punkten (SD = 10,61) auf 44,16 Punkten (SD = 10,29) vorlag.

Bei der Unterkategorie körperliche Schmerzen lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor, jedoch waren die Ergebnisse der Avacopan-Gruppe denen der Prednison-Gruppe numerisch überlegen. Beispielsweise bewerteten zu Studienwoche 26 149/164 Patienten der Prednison-Gruppe ihre körperlichen Schmerzen im Schnitt mit 63,85 Punkten (SD = 27,57) und 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 67,64 Punkten (SD = 27,94). In beiden Behandlungsarmen wurde zu Studienwoche 26 und 52 eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline beobachtet. In der Prednison-Gruppe lag eine Erhöhung von 10,95 Punkten (SD = 35,25) bzw. 14,46 Punkten (SD = 35,77) vor. In der Avacopan-Gruppe wiederum fiel die Erhöhung mit 15,70 Punkten (SD = 32,85) bzw. 16,84 Punkten (SD = 34,66) größer aus.

Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung wurde von den Patienten unter der Behandlung mit Avacopan sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu Woche 52 statistisch signifikant besser als unter der Behandlung mit Prednison bewertet (Studienwoche 26: Hedges'g = 0,1830; 95 %-KI = [-0,0440; 0,4100]; p = 0,0015. Studienwoche 52: Hedges'g = 0,1834; 95 %-KI = [-0,0463; 0,4131]; p = 0,0017). Zu Studienwoche 26 schätzten 148/164 Patienten der Prednison-Gruppe ihre allgemeine Gesundheitswahrnehmung mit 49,59 Punkten (SD = 20,34) schlechter als zur Baseline ein (Änderung -2,40 Punkte (SD = 18,41), während sie bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe um 3,25 Punkten (SD = 19,91) auf 54,71 Punkte (SD = 20,17) angestiegen war. Diese Ergebnisse spiegeln somit wird eine deutliche Wirksamkeit Avacopans auf die allgemeine Gesundheitswahrnehmung wider.

Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde zu Studienwoche 26 und 52 von den Patienten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant besser bewertet als von den Patienten der Prednison-Gruppe (Studienwoche 26: Hedges'g = 0,1314; 95 %-KI = [-0,0950; 0,3578]; p = 0,0222. Studienwoche 52: Hedges'g = 0,1145; 95 %-KI = [-0,1153; 0,3442]; p = 0,0493).

Beispielsweise lag zu Studienwoche 26 eine Bewertung von durchschnittlich 67,90 Punkte (SD = 26,08) bei 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe und von 71,93 Punkte (SD = 25,72) bei 153/166 Patienten der Avacopan-Gruppe vor. Der Vorteil der Avacopan-Behandlung wurde zudem durch eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline zu Studienwoche 52 mit einem mittleren Anstieg von 10,97 Punkten (SD = 24,99) deutlich, was unter der Therapie mit Prednison nicht erzielt wurde.

Die Wirksamkeit beider Therapien wird insbesondere bei der Unterkategorie körperliche Rollenfunktion deutlich, da über die gesamte Studiendauer und zur Nachbeobachtungsphase in beiden Behandlungsarmen eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline erzielt worden war. Allerdings waren die Bewertungen der Patienten der Avacopan-Gruppe stets höher ausgefallen und zu Studienwoche 26 mit einem Unterschied von mittleren 9,26 Punkten (SD = 2,92) im Vergleich zur Prednison-Gruppe statistisch signifikant (Hedges' $g = 0,1815$; 95 %-KI = [-0,0447; 0,4077]; $p = 0,0016$). So erhöhte sich der Baseline-Wert der körperlichen Rollenfunktion bei 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 10,29 Punkte (SD = 33,29) auf 57,83 Punkte (SD = 28,39) und bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe um sogar 18,52 Punkte (SD = 33,7) auf 65,67 Punkte (SD = 27,99). Zu Studienwoche 52 wurde bei 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe eine mittlere Erhöhung im Vergleich zur Baseline von 15,60 Punkten (SD = 32,65) und bei 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe um 18,60 Punkten (SD = 33,8).

In der CLEAR-Studie hatte sich der mentale Gesamtscore unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison signifikant verbessert (Gruppe B: 95 %-KI = [0,385; 15,773]; $p = 0,0400$, Gruppe C: 95 %-KI = [3,799; 23,595]; $p = 0,0076$) und zeigte mit einer Änderung von mehr als 10 Punkten im Vergleich zur Baseline eine klinisch relevante Veränderung an. Ähnliche positive Effekte auf den mentalen Gesamtscore waren von den Patienten während der Nachbeobachtungsphase unter der Behandlung mit anderen Studienmedikationen nicht berichtet worden. Die Unterkategorie Vitalität wurde von den Patienten, die mit Avacopan behandelt wurden (Gruppe B und C), an Tag 85 statistisch signifikant besser bewertet als von Patienten der Gruppe A, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten (Gruppe B: 95 %-KI = [3,58; 34,49]; $p = 0,0168$; Gruppe C: 95 %-KI = [5,79; 45,44]; $p = 0,0123$). Das physische Wohlbefinden hatte sich unter der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zu Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison (Gruppe A) signifikant verbessert (Gruppe B: 95 %-KI = [6,8; 27,7]; $p = 0,0017$; Gruppe C: 95 %-KI = [5,4; 32,9]; $p = 0,0073$). Die emotionale Rollenfunktion wurde bei Patienten der Gruppe C signifikant besser eingeschätzt als bei Patienten der Gruppe A (95 %-KI = [4,5; 50,9]; $p = 0,0201$). Die soziale Funktionsfähigkeit stieg unter Behandlung mit Avacopan numerisch an. Patienten der Gruppe C, die Avacopan und Prednison-Placebo erhielten, schätzten mit durchschnittlich 96,4 Punkten (SD = 9,45) ihre soziale Funktionsfähigkeit an Studientag 85 sehr hoch ein.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass unter der Behandlung mit Avacopan der körperliche Gesamtscore über die Studienzeit leicht angestiegen war. Numerische Verbesserungen wurden bei den Unterkategorien körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung berichtet. Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde unter der

Behandlung mit Avacopan und Prednison-Placebo (Gruppe C) im Vergleich zu Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison (Gruppe A) an Tag 85 statistisch signifikant verbessert (95 %-KI = [0,9; 37,1]; $p = 0,0401$). In der Nachbeobachtungszeit verschlechterten sich die Bewertungen wieder.

Eine absolute Änderung der berichteten Gesundheitswahrnehmung war bei den Patienten, die mit Avacopan behandelt wurden (Gruppen B und C), stärker ausgeprägt als bei den Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten. Der Behandlungsunterschied war an Tag 85 zwischen den Gruppen A und B statistisch signifikant (95 %-KI = [-2,0; -0,0]; $p = 0,0403$). In der Nachbeobachtungsphase blieb die berichtete Gesundheitswahrnehmung nahezu unverändert.

Die Ergebnisse belegen studienübergreifend, dass sich unter der Behandlung mit Avacopan der Gesundheitszustand und die allgemeine Lebensqualität der Patienten deutlich und zum Teil sogar klinisch relevant verbessert hat. Außerdem lag in verschiedenen Kategorien sowie im Gesamtscore statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans im Vergleich zu Prednison vor. Insbesondere die körperlichen Items profitieren von der Avacopan-Behandlung. Der positive Effekt fällt ebenso auf, wenn man die Einschätzung der Patienten während der Nachbeobachtungsphase heranzog, in der die Patienten nicht mehr mit Avacopan behandelt wurden: hier hatte sich die Bewertung der einzelnen Kategorien weitestgehend wieder verschlechtert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden durchgeführten RCT-Studien ADVOCATE und CLEAR sind aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten geeignet. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Endpunkte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten während der Studien erhoben wurden, sodass kein Vergleich der Studienergebnisse möglich ist.

4.3.1.3.1.15 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend	<p>Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als ein unerwarteter medizinischer Vorfall bei einem an der Studie teilnehmenden Patienten, dem die Studienmedikationen verabreicht wurden. Darunter fielen alle unangenehmen und/oder unerwarteten Anzeichen und Laborwerte, Symptome oder Krankheiten. Ein unerwünschtes Ereignis wurde als schwerwiegend (SUE) bezeichnet, wenn es im Tod des Patienten resultierte, sein Leben bedrohte, einen Krankenhausaufenthalt bedingte oder verlängerte, eine dauerhafte oder signifikante Beeinträchtigung oder Behinderung mit sich brachte, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler war, oder Handlungen der Behandelnden nach sich zog, um eine Verschlechterung des Zustandes des Patienten zu verhindern. Maligne Erkrankungen und Infektionen, welche die Behandlung mit Antibiotika bedingten, wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrachtet.</p> <p>Die UE wurden hinsichtlich ihrer <i>Kausalität</i> bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation betrachtet.</p> <p>Darüber hinaus wurde der <i>Schweregrad</i> der UE berichtet. Diese wurden dabei in fünf Schweregrade eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schweregrad 1 („mild“): keine Beeinträchtigung der üblichen Tätigkeiten - Schweregrad 2 („moderat“): einige Beeinträchtigungen üblicher Aktivitäten - Schweregrad 3 („schwerwiegend“): Unfähigkeit, übliche Aktivitäten auszuführen - Schweregrad 4 („lebensbedrohlich“): akute Todesgefahr - Schweregrad 5 („Tod“): Tod des Patienten <p>Die Ergebnisse werden nach Systemorganklassen aufgeschlüsselt. Berichtet werden die zusammengefassten Häufigkeiten von UE und SUE für die Organsysteme sowie jeweils für alle darunter zusammengefassten und im Studienrahmen aufgetretenen Symptome. Die Beschreibung der Ergebnisse wird auf Ereignisse mit einer Häufigkeit von über 5 % beschränkt.</p>
ADVOCATE	<p>Die Ereignisse, die während der Studienphase eintraten, werden von der Sicherheitspopulation beschrieben.</p> <p>UE und SUE wurden hinsichtlich ihrer <i>Kausalität</i> bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation dargestellt. Dabei wurde bei den UE angegeben, ob ein möglicher Zusammenhang mit Avacopan, Avacopan-Placebo, Prednison, Prednison-Placebo, nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden, Cyclophosphamid (oral und i.v.), Rituximab, Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil besteht. Bei den SUE wiederum wurde der Fokus auf einen möglichen Zusammenhang mit Avacopan bzw. Prednison und entsprechende Placebos gelegt.</p> <p>Eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion (SAR) wurde definiert als ein SUE, bei dem die begründete Möglichkeit bestand, dass das Studienmedikament das Ereignis verursacht hat. Ein Verdacht auf eine unerwartete schwerwiegende unerwünschte Reaktion (SUSAR) wurde definiert als ein SUE, bei dem zumindest die begründete Möglichkeit bestand, dass das Studienmedikament das Ereignis verursacht hat, und das SUE ist "unerwartet", d. h., es ist in Bezug auf Art, Schwere oder Häufigkeit nicht in den Referenz-Sicherheitsinformationen in der aktuellen Prüfartztschüre beschrieben. Eine „begründete</p>

Möglichkeit" bedeutete, dass es Hinweise auf einen Kausalzusammenhang zwischen dem Studienmedikament und dem unerwünschten Ereignis gab. Dabei konnte es sich um das einmalige Auftreten eines Ereignisses handeln, das ungewöhnlich war und bekanntermaßen stark mit der Arzneimittelexposition assoziiert wurde. Oder es waren ein oder mehrere Ereignisse, die üblicherweise nicht mit der Medikamentenexposition verbunden sind, aber ansonsten in der dem Arzneimittel ausgesetzten Bevölkerung ungewöhnlich waren. Außerdem kamen Ereignisse in Betracht, die in der mit dem Arzneimittel behandelten Gruppe häufiger auftreten als in einer gleichzeitigen oder historischen Kontrollgruppe. Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung AAV, wie z. B. Rückfälle oder eine Verschlimmerung der Krankheit, wurden nicht als SUSAR betrachtet, es sei denn, es bestand die begründete Möglichkeit, dass die Anwendung von Avacopan mit diesen Ereignissen zusammenhing.

Post hoc Analysen

Die Schätzungen der Behandlungseffekte werden anhand der Odds Ratio (OR), der Risk Ratio (RR) und der Risk Difference (RD) unter Verwendung von SAS PROC FREQ mit einer Kontinuitätskorrektur von +0,5 dargestellt (siehe SAS-Dokumentation zu OR, RR und RD, Wald Modified Confidence Limits) (97, 98). Die p-Werte sind zweiseitig und werden aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet, der ebenfalls um die Kontinuitätskorrektur bereinigt wird. Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme $\leq 1\%$ der Ereignisse auftreten. Alle Schätzungen werden mit 95%igen Konfidenzintervallen angegeben. Die Subgruppenanalysen werden auf die gleiche Weise durchgeführt.

CLEAR

Es wird eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse gezeigt, wobei die Patienten aller drei Studienphasen der CLEAR-Studie ihrer Medikation nach zusammengefasst werden. In der Gruppe A befinden sich die Patienten, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison (60 mg) verabreicht bekommen haben. Zur Gruppe B zählen die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (20 mg). Die Gruppe C beinhaltet alle Patienten mit Avacopan und Prednison-Placebo. Die Patienten wurden zusätzlich mit Cyclophosphamid (Studienphasen 1 bis 3) oder Rituximab (Studienphase 3) behandelt.

In der Studie wurden die UE während der Studienphase bis Tag 85 und über die gesamte Behandlungsdauer inklusive der Nachbeobachtungsphase bis Tag 169 dargestellt. In den Tabellen werden alle Werte jeder Gruppe aufgeführt, sofern in einer Gruppe eine Häufigkeit der UE bzw. SUE in den verschiedenen SOC von mehr als 5 % erreicht worden war. Im Text werden nur die Ereignisse beschrieben, die mehr als 5 % der Patienten betrafen.

Die UE wurden hinsichtlich ihrer *Kausalität* bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt: a) möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation und b) wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation. Letztere Kategorie trifft demnach dann zu, wenn das unerwünschte Ereignis ebenso gut wie oder besser durch die Einnahme von Avacopan erklärt wird als durch alternative Erklärungen. Ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen der Einnahme des Medikaments und dem UE ist dabei eine Voraussetzung. Betrachtet wurde ein möglicher Zusammenhang mit Avacopan, Glukokortikoiden, Cyclophosphamid und Rituximab, die während der Studienphase bis Tag 85 mit verabreicht wurden. Rituximab stand erst in der dritten Studienphase als Medikation zur Verfügung.

Zudem wurde dargestellt, welche UE (nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung) zum Abbruch der CLEAR-Studie führten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVOCATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLEAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ADVOCATE und CLEAR handelt es sich um doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der Sicherheitspopulation berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ADVOCATE-Studie

Unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-102: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse	161 (98,2)	164 (98,8)	1,426 [0,2773; 7,3327]	1,0063 [0,9798; 1,0336]	0,0062 [-0,0262; 0,0387]	0,6837
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	103 (62,8)	100 (60,2)	0,898 [0,5771; 1,3975]	0,9594 [0,8093; 1,1372]	-0,0256 [-0,1366; 0,0854]	0,6522
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	123 (75,0)	96 (57,8)	0,46 [0,2884; 0,7336]	0,772 [0,6602; 0,9028]	-0,1717 [-0,2779; -0,0654]	0,0011
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	92 (56,1)	69 (41,6)	0,5587 [0,3616; 0,8631]	0,7423 [0,5931; 0,9291]	-0,1453 [-0,2581; -0,0325]	0,0112
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	131 (79,9)	107 (64,5)	0,4603 [0,2808; 0,7544]	0,8077 [0,7049; 0,9254]	-0,1542 [-0,2555; -0,0529]	0,0021
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	30 (18,3)	31 (18,7)	1,0252 [0,5902; 1,7806]	1,0204 [0,6514; 1,5985]	0,0038 [-0,086; 0,0936]	1
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	4 (2,4)	8 (4,8)	1,9127 [0,5975; 6,1229]	1,8662 [0,6076; 5,7318]	0,0238 [-0,0225; 0,0701]	0,3788
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	61 (37,2)	50 (30,1)	0,7295 [0,462; 1,1518]	0,8113 [0,5989; 1,0989]	-0,0707 [-0,1785; 0,037]	0,2002
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	35 (21,3)	28 (16,9)	0,7506 [0,4339; 1,2986]	0,7932 [0,5091; 1,2357]	-0,0447 [-0,1355; 0,046]	0,3287
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	9 (5,5)	6 (3,6)	0,6629 [0,2386; 1,8416]	0,676 [0,2552; 1,7906]	-0,0187 [-0,0698; 0,0323]	0,4417
Schweregrad UEs						
Mild	34 (20,7)	33 (19,9)	0,9492 [0,557; 1,6177]	0,9594 [0,628; 1,4656]	-0,0085 [-0,1014 0,0843]	0,8916
Moderat	68 (41,5)	82 (49,4)	1,3754 [0,8916; 2,1218]	1,1899 [0,9387; 1,5083]	0,0793	0,1526

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
					[-0,03380,1925]	
Schwerwiegend	41 (25,0)	39 (23,5)	0,9219 [0,5586; 1,5216]	0,9404 [0,6439; 1,3733]	-0,0151 [-0,11360,0835]	0,7978
Lebensbedrohlich	14 (8,5)	8 (4,8)	0,5566 [0,2319; 1,336]	0,5792 [0,2554; 1,3134]	-0,0372 [-0,097 0,0226]	0,1924
Tod	4 (2,4)	2 (1,2)	0,542 [0,1138; 2,5828]	0,5489 [0,1187; 2,5373]	-0,0123 [-0,0473 0,0226]	0,4467
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	74 (45,1)	70 (42,2)	0,8875 [0,575; 1,3697]	0,9349 [0,7324; 1,1935]	-0,0295 [-0,1426; 0,0835]	0,6571
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	25 (15,2)	20 (12,0)	0,7655 [0,4094; 1,4315]	0,7943 [0,4629; 1,363]	-0,032 [-0,112; 0,0481]	0,4259
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	24 (14,6)	11 (6,6)	0,4241 [0,203; 0,8861]	0,4637 [0,2381; 0,9032]	-0,0801 [-0,1522; -0,008]	0,0203
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	12 (7,3)	10 (6,0)	0,8185 [0,3498; 1,9155]	0,8299 [0,376; 1,8317]	-0,0129 [-0,0728; 0,047]	0,6655
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	27 (16,5)	16 (9,6)	0,5482 [0,2854; 1,0528]	0,5928 [0,3349; 1,0493]	-0,0682 [-0,1467; 0,0102]	0,0732
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	6 (3,7)	8 (4,8)	1,3077 [0,46; 3,7172]	1,292 [0,4761; 3,5058]	0,0116 [-0,0379; 0,0611]	0,786
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9878 [0,1689; 5,7786]	0,988 [0,1735; 5,6275]	-0,0001 [-0,0298; 0,0295]	1
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	13 (7,9)	10 (6,0)	0,7529 [0,3261; 1,7386]	0,7684 [0,3533; 1,6716]	-0,019 [-0,08; 0,042]	0,5245
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	8 (4,9)	6 (3,6)	0,7456 [0,2623; 2,1196]	0,7555 [0,2784; 2,0501]	-0,0126 [-0,0622; 0,0369]	0,5976
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5891 [0,0522; 4,8898] ^b	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Prednison^a	Avacopan^a	OR	RR	RD	p-Wert
UE nach Systemorganklasse	(N = 164)	(N = 166)	[95 % KI]	[95 % KI]	[95 % KI]	
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden. ^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)						

In der Tabelle 4-102 ist eine Gesamtschau der unerwünschten Ereignisse (UE) aufgeführt, die Patienten während der ADVOCATE-Studie erlebten. Insgesamt wurden bei 161/164 Patienten der Prednison-Gruppe (98,2 %) und bei 164/166 Patienten (98,8 %) der Avacopan-Gruppe UE gemeldet.

Ein möglicher Zusammenhang der UE mit Avacopan/Placebo wurde bei 103/164 Patienten (62,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 100/166 Patienten (62,8 %) der Avacopan-Gruppe vermutet. Bei 123/164 Patienten (75,0 %) der Prednison-Gruppe bestand vermutlich ein Zusammenhang der UE mit Prednison/Placebo. In der Avacopan-Gruppe hingegen wurde dieser Zusammenhang nur bei 96/166 Patienten (57,8 %) angenommen und fiel somit statistisch signifikant geringer als in der Prednison-Gruppe aus (RR = 0,772; RR 95 %-KI = [0,662; 0,9028]; p = 0,0011). Ebenso lagen statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Zusammenhangs mit Glukokortikoiden vor. Bei 91/164 Patienten (56,1 %) der Prednison-Gruppe wurden die UE mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden assoziiert. In der Avacopan-Gruppe waren davon nur 69/166 Patienten (41,6 %) und somit statistisch signifikant weniger Patienten betroffen (RR = 0,7423; RR 95 %-KI = [0,5931; 0,9291]; p = 0,0112). Glukokortikoide im Allgemeinen riefen vermutlich bei 131/164 Patienten (79,9 %) der Prednison-Gruppe UE hervor. In der Avacopan-Gruppe waren es mit 107/166 Patienten (64,5 %) statistisch signifikant weniger Patienten (RR = 0,8077; RR 95 %-KI = [0,7049; 0,9254]; p = 0,0021). Insgesamt wurden wahrscheinlich mehr UE durch Glukokortikoide hervorgerufen als durch die übrigen Begleitmedikationen.

I.v. verabreichtes Cyclophosphamid rief in beiden Behandlungsarmen vermutlich vergleichbar viele UE bei den Patienten hervor, und zwar bei 30/164 Patienten (18,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 31/166 Patienten (18,7 %) der Avacopan-Gruppe. Die Vergabe von oralem Cyclophosphamid stand wahrscheinlich bei 4/164 Patienten der Prednison-Gruppe und bei 8/166 Patienten (4,8 %) der Avacopan-Gruppe im Zusammenhang. Rituximab hat vermutlich bei 61/164 Patienten (37,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 50/166 Patienten (30,1 %) der Avacopan-Gruppe UE verursacht. Ein möglicher Zusammenhang der UE mit Azathioprin wurde bei 35/164 Patienten (21,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 28/166 Patienten (16,9 %) der Avacopan-Gruppe vermutet. Mycophenolat-Mofetil hat wahrscheinlich bei 9/164 Patienten (5,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe UE hervorgerufen.

Von den gemeldeten UE lagen bei 34/164 Patienten (20,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 33/166 Patienten (19,9 %) milde UE vor. Die meisten UE der ADVOCATE-Studie wurden als moderat eingestuft, und zwar bei 68/164 Patienten (41,5 %) der Prednison-Gruppe und leicht vermehrt bei 82/166 Patienten (49,4 %) der Avacopan-Gruppe. Schwerwiegende UE kamen bei 41/164 Patienten (25,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 39/166 Patienten (23,5 %) der Avacopan-Gruppe vor. Der Anteil lebensbedrohlicher UE viel in der Prednison-Gruppe mit 14/164 Patienten (8,5 %) höher als in der Avacopan-Gruppe mit 8/166 Patienten (4,8 %) aus. In der Prednison-Gruppe sind mehr Patienten als in der Avacopan-Gruppe verstorben, und zwar 4/164 Patienten (2,4 %). In der Avacopan-Gruppe verstarben 2/166 Patienten (1,2 %) aufgrund von UE.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 74/164 Patienten (45,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 70/166 Patienten (42,2 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert. Im möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo standen SUE bei 25/164 Patienten (15,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 20/166 Patienten (12,0 %) der Avacopan-Gruppe. Durch Prednison-Placebo wurden vermutlich statistisch signifikant mehr SUE in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe hervorgerufen, und zwar bei 24/164 Patienten (14,6 %) der Prednison-Gruppe bzw. bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe (6,6 %) (RR = 0,4637; RR 95 %-KI = [0,2381; 0,9032]; p = 0,0201). SUE, die möglicherweise auf nicht-studienbegleitende Glukokortikoide zurückgeführt werden können, kamen bei 12/164 Patienten (7,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/166 Patienten (6,0 %) der Avacopan-Gruppe vor. Glukokortikoide im Allgemeinen verursachten wahrscheinlich bei 27/164 Patienten (16,5 %) der Prednison-Gruppe und nur bei 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe ein SUE. Dieser Unterschied war knapp nicht statistisch signifikant. I.v. verabreichtes Cyclophosphamid hat vermutlich bei 6/164 Patienten (3,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 8/166 Patienten (4,8 %) der Avacopan-Gruppe ein SUE hervorgerufen. Oral verabreichtes Cyclophosphamid stand mit SUE möglicherweise bei 2/164 Patienten (1,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe im Zusammenhang. Ein Zusammenhang der SUE mit Rituximab wurde bei 13/164 Patienten (7,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/166 Patienten (6,0 %) der Avacopan-Gruppe vermutet. Azathioprin hat wahrscheinlich bei 8/164 Patienten (4,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe ein SUE ausgelöst. Bei 2/164 Patienten (1,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/166 Patienten (0,6 %) der Avacopan-Gruppe wurde ein SUE vermutlich auf Mycophenolat-Mofetil zurückgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-103: Auflistung unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison^a (N = 164)	Avacopan^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse	161 (98,2)	164 (98,8)	1,426 [0,2773; 7,3327]	1,0063 [0,9798; 1,0336]	0,0062 [-0,0262; 0,0387]	0,6837
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	124 (75,6)	113 (68,1)	0,6901 [0,4266; 1,1164]	0,9007 [0,7868; 1,0311]	-0,0754 [-0,1781; 0,0274]	0,1427
Nasopharyngitis	30 (18,3)	25 (15,1)	-	-	-	-
Infektion der oberen Atemwege	24 (14,6)	24 (14,5)	-	-	-	-
Harnwegsinfekt	23 (14,0)	12 (7,2)	-	-	-	-
Pneumonie	11 (6,7)	11 (6,6)	-	-	-	-
Sinusitis	12 (7,3)	10 (6,0)	-	-	-	-
Bronchitis	10 (6,1)	5 (3,0)	-	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	83 (50,6)	101 (60,8)	1,5125 [0,9785; 2,3379]	1,201 [0,9897; 1,4573]	0,1023 [-0,0103; 0,215]	0,076
Übelkeit	34 (20,7)	39 (23,5)	-	-	-	-
Durchfall	24 (14,6)	25 (15,1)	-	-	-	-
Erbrechen	21 (12,8)	25 (15,1)	-	-	-	-
Oberbauchschmerzen	10 (6,1)	11 (6,6)	-	-	-	-
Verstopfung	11 (6,7)	11 (6,6)	-	-	-	-
Dyspepsie	10 (6,1)	5 (3,0)	-	-	-	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	93 (56,7)	92 (55,4)	0,9495 [0,6155; 1,4647]	0,9774 [0,8081; 1,1822]	-0,0129 [-0,126; 0,1003]	0,8253
Athralgie	36 (22,0)	31 (18,7)	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Muskelkrämpfe	37 (22,6)	18 (10,8)	-	-	-	-
Rückenschmerzen	22 (13,4)	16 (9,6)	-	-	-	-
Myalgie	22 (13,4)	16 (9,6)	-	-	-	-
Schmerzen in den Extremitäten	13 (7,9)	13 (7,8)	-	-	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	87 (53,0)	76 (45,8)	0,7487 [0,4863; 1,1526]	0,8638 [0,6943; 1,0746]	-0,0727 [-0,1863; 0,041]	0,2258
Peripheres Ödem	40 (24,4)	35 (21,1)	-	-	-	-
Fatigue	15 (9,1)	17 (10,2)	-	-	-	-
Fieber (Pyrexie)	19 (11,6)	15 (9,0)	-	-	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	85 (51,8)	73 (44,0)	0,7309 [0,4745; 1,1258]	0,8493 [0,678; 1,064]	-0,0785 [-0,1921; 0,035]	0,186
Hautausschlag	13 (7,9)	19 (11,4)	-	-	-	-
Juckreiz	10 (6,1)	10 (6,0)	-	-	-	-
Haarausfall	12 (7,3)	7 (4,2)	-	-	-	-
Gefäßerkrankungen	48 (29,3)	48 (28,9)	0,9831 [0,6126; 1,5778]	0,988 [0,707; 1,3807]	-0,0035 [-0,1076; 0,1005]	1
Bluthochdruck	29 (17,7)	30 (18,1)	-	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	80 (48,8)	68 (41,0)	0,73 [0,473; 1,1266]	0,8407 [0,6616; 1,0683]	-0,0782 [-0,1912; 0,0349]	0,184
Husten	26 (15,9)	26 (15,7)	-	-	-	-
Sinus congestion	21 (12,8)	14 (8,4)	-	-	-	-
Dyspnoe (Luftnot)	11 (6,7)	8 (4,8)	-	-	-	-
Oropharyngeale Schmerzen	12 (7,3)	6 (3,6)	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems	73 (44,5)	71 (42,8)	0,932 [0,604; 1,4383]	0,9611 [0,753; 1,2268]	-0,0174 [-0,1305; 0,0957]	0,8244
Kopfschmerzen	23 (14,0)	34 (20,5)	-	-	-	-
Benommenheit	10 (6,1)	11 (6,6)	-	-	-	-
Parästhesien	7 (4,3)	9 (5,4)	-	-	-	-
Tremor	10 (6,1)	2 (1,2)	-	-	-	-
Untersuchungen	67 (40,9)	69 (41,6)	1,0296 [0,6651; 1,5939]	1,0173 [0,7872; 1,3146]	0,0071 [-0,1051; 0,1194]	0,9114
Erhöhtes Blutkreatinin	8 (4,9)	10 (6,0)	-	-	-	-
Erhöhtes Gewicht	17 (10,4)	1 (0,6)	-	-	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	62 (37,8)	55 (33,1)	0,8163 [0,5204; 1,2804]	0,8773 [0,6563; 1,1728]	-0,0467 [-0,1559; 0,0625]	0,4208
Hypercholesterinämie	20 (12,2)	12 (7,2)	-	-	-	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54 (32,9)	45 (27,1)	0,7593 [0,4744; 1,2154]	0,8248 [0,5934; 1,1466]	-0,0582 [-0,163; 0,0466]	0,2802
Anämie	18 (11,0)	13 (7,8)	-	-	-	-
Leukopenie	14 (8,5)	12 (7,2)	-	-	-	-
Erhöhte Neigung zu Bluterguss	10 (6,1)	7 (4,2)	-	-	-	-
Lymphopenie	18 (11,0)	6 (3,6)	-	-	-	-
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	48 (29,3)	37 (22,3)	0,6956 [0,4243; 1,1402]	0,7639 [0,5289; 1,1034]	-0,0698 [-0,17; 0,0304]	0,1667
Psychiatrische Erkrankungen	44 (26,8)	32 (19,3)	0,6543 [0,3911; 1,0948]	0,7216 [0,4848; 1,0739]	-0,0755 [-0,1721; 0,0211]	0,1172
Insomnie	25 (15,2)	13 (7,8)	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems	41 (25,0)	30 (18,1)	0,6649 [0,3926; 1,1263]	0,7261 [0,4796; 1,0994]	-0,0693 [-0,1638; 0,0252]	0,1414
Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper- positive Vaskulitis	34 (20,7)	26 (15,7)	-	-	-	-
Augenerkrankungen	43 (26,2)	25 (15,1)	0,5034 [0,2917; 0,8686]	0,5792 [0,3735; 0,8982]	-0,1116 [-0,2042; -0,019]	0,0142
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (17,1)	27 (16,3)	0,9442 [0,5315; 1,6772]	0,9533 [0,5913; 1,5369]	-0,0081 [-0,0946; 0,0784]	0,8832
Herzkrankungen	21 (12,8)	26 (15,7)	1,2589 [0,6809; 2,3276]	1,2178 [0,7193; 2,0617]	0,0286 [-0,0528; 0,11]	0,5294
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	16 (9,8)	20 (12,0)	1,2594 [0,6334; 2,5039]	1,2275 [0,666; 2,2622]	0,0229 [-0,0503; 0,0962]	0,5971
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,8)	10 (6,0)	3,0958 [0,9053; 10,5866]	2,964 [0,9014; 9,7464]	0,0419 [-0,0057; 0,0896]	0,086
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (9,8)	6 (3,6)	0,3645 [0,1431; 0,9281]	0,3892 [0,1612; 0,9399]	-0,0614 [-0,121; -0,0018]	0,0282
Endokrine Erkrankungen	22 (13,4)	5 (3,0)	0,2157 [0,0827; 0,5628]	0,2415 [0,0975; 0,5982]	-0,104 [-0,1684; -0,0397]	0,0005
Cushingoid	9 (5,5)	3 (1,8)	-	-	-	-
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.						

In der Tabelle 4-103 werden die unerwünschten Ereignisse (UE) der ADVOCATE-Studie nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (PT) aufgeführt, die mindestens 5 % der Patienten erlebten. Insgesamt waren 161/164 Patienten (98,2 %) der Prednison-Gruppe und 164/166 Patienten (98,8 %) der Avacopan-Gruppe von einem UE betroffen.

Am häufigsten wurden UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen gemeldet, und zwar in der Prednison-Gruppe bei 124/164 Patienten (75,6 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 113/166 Patienten (68,1 %). In der Prednison-Gruppe litten 30/164 Patienten (18,3 %) an Nasopharyngitis, 24/164 Patienten (14,6 %) an Infektionen der oberen Atemwege und 23/164 Patienten (14,0 %) an einem Harnwegsinfekt. In der Avacopan-Gruppe waren es in gleicher Reihenfolge der PT entsprechend 25/166 Patienten (15,1 %), 24/166 Patienten (14,5 %) bzw. 12/166 Patienten (7,2 %). Pneumonie wurde bei 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Sinusitis kam bei 12/164 Patienten (7,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/166 Patienten (6,0 %) der Avacopan-Gruppe vor. Bronchitis wurde bei 10/164 Patienten der Prednison-Gruppe und bei 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts kamen bei 83/164 Patienten (50,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 101/166 Patienten (60,8 %) der Avacopan-Gruppe vor. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Am häufigsten wurde in beiden Behandlungsarmen von Übelkeit berichtet, und zwar bei 34/164 Patienten (20,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 39/166 Patienten (23,5 %) der Avacopan-Gruppe. In der Prednison-Gruppe litten 24/164 Patienten (14,6 %) unter Durchfall und 21/164 Patienten (12,8 %) unter Erbrechen. In der Avacopan-Gruppe meldeten diese UE jeweils 25/166 Patienten (15,1 %). Oberbauchschmerzen wurden von 10/164 Patienten (6,1 %) und Verstopfung von 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe berichtet. In der Avacopan-Gruppe waren es jeweils 11/166 Patienten (6,6 %). Dyspepsie wurde bei 10/164 Patienten (6,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert.

UE in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen erlebten 93/164 Patienten (56,7 %) der Prednison-Gruppe und 92/166 Patienten (55,4 %) der Avacopan-Gruppe. Athralgie kam am häufigsten vor, und zwar bei 36/164 Patienten (22,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 31/166 Patienten (18,7 %) der Avacopan-Gruppe. Von Muskelkrämpfen waren 37/164 Patienten (22,6 %) der Prednison-Gruppe und 18/166 Patienten (10,8 %) der Avacopan-Gruppe betroffen. Rückschmerzen und Myalgie kamen jeweils bei 22/164 Patienten (13,4 %) der Prednison-Gruppe bzw. bei 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe vor. Schmerzen in den Extremitäten wurden von 13/164 Patienten (7,9 %) der Prednison-Gruppe und von 13/166 Patienten (7,8 %) der Avacopan-Gruppe angegeben.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden bei 87/164 Patienten (53,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 76/166 Patienten (45,8 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. Die häufigsten UE äußerten sich als ein peripheres Ödem, das 40/164 Patienten (24,4 %) der Prednison-Gruppe und 35/166 Patienten (21,1 %) der Avacopan-Gruppe betraf. Fatigue wurde von 15/164 Patienten (9,1 %) der Prednison-Gruppe und von 17/166

Patienten (10,2 %) der Avacopan-Gruppe empfunden. 19/164 Patienten (11,6 %) der Prednison-Gruppe und 15/166 Patienten (9,0 %) der Avacopan-Gruppe hatten Fieber.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes erlebten 85/164 Patienten (51,8 %) der Prednison-Gruppe und 73/166 Patienten (44,0 %) der Avacopan-Gruppe. Hautausschlag wurde als häufigstes UE von den Patienten gemeldet, und zwar von 13/164 Patienten (7,9 %) der Prednison-Gruppe und von 19/166 Patienten (11,4 %) der Avacopan-Gruppe. In der Prednison-Gruppe wurde außerdem Juckreiz von 10/164 Patienten (6,1 %) und Haarausfall von 12/164 Patienten (7,3 %) angegeben. In der Avacopan-Gruppe betrafen diese PT wiederum 10/166 Patienten (6,0 %) bzw. 7/166 Patienten (4,2 %).

Gefäßerkrankungen lagen bei 48/164 Patienten (29,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 48/166 Patienten (28,9 %) der Avacopan-Gruppe vor, die sich in erster Linie bei 29/164 Prednison-Patienten (17,7 %) bzw. bei 30/166 Avacopan-Patienten (18,1 %) als Bluthochdruck äußerten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums kamen bei 80/164 Patienten (48,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 68/166 Patienten (41,0 %) der Avacopan-Gruppe vor. In der Prednison-Gruppe wurden bei 26/164 Patienten (15,9 %) Husten, bei 21/164 Patienten (12,8 %) Sinus congestion, bei 11/164 Patienten (6,7 %) Dyspnoe und bei 12/164 Patienten (7,3 %) oropharyngeale Schmerzen angegeben. In der Avacopan-Gruppe waren hiervon entsprechend 26/166 Patienten (15,7 %), 14/166 Patienten (8,4 %), 8/166 Patienten (4,8 %) bzw. 6/166 Patienten (3,6 %) betroffen.

Erkrankungen des Nervensystems wurden bei 73/164 Patienten (44,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 71/166 Patienten (42,8 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Am häufigsten klagten die Patienten über Kopfschmerzen, die bei 23/164 Patienten (14,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 34/166 Patienten (20,5 %) der Avacopan-Gruppe vorkamen. 10/164 Patienten (6,1 %) der Prednison-Gruppe und 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe berichteten von einer Benommenheit. Außerdem wurden in der Prednison-Gruppe bei 7/164 Patienten (4,3 %) eine Parästhesie und bei 10/164 Patienten (6,1 %) ein Tremor diagnostiziert. In der Avacopan-Gruppe waren es entsprechend 9/166 Patienten (5,4 %) bzw. 2/166 Patienten (1,2 %).

Untersuchungen wurden bei 67/164 Patienten (40,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 69/166 Patienten (41,6 %) der Avacopan-Gruppe durchgeführt. Als Grund wurde erhöhtes Blutkreatinin (bei 8/164 Patienten (4,9 %) der Prednison-Gruppe bzw. bei 10/166 Patienten (6,0 %) der Avacopan-Gruppe) sowie erhöhtes Gewicht (bei 17/164 Patienten (10,4 %) der Prednison-Gruppe bzw. bei 1/166 Patienten (0,6 %) der Avacopan-Gruppe) genannt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden bei 62/164 Patienten (37,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 55/166 Patienten (33,1 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert, die sich primäre als Hypercholesterinämie zeigten, und zwar bei 20/164 Patienten (12,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 12/166 Patienten (7,2 %) der Avacopan-Gruppe.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden bei 54/164 Patienten (32,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 45/166 Patienten (27,1 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Unter

Anämie litten 18/164 Patienten (11,0 %) der Prednison-Gruppe und 13/166 Patienten (7,8 %) der Avacopan-Gruppe. Leukopenie kam bei 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 12/166 Patienten (7,2 %) der Avacopan-Gruppe vor. Eine erhöhte Neigung zu Blutergüssen wurde bei 10/164 Patienten (6,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/166 Patienten (4,2 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Lymphopenie wurde bei 18/164 Patienten (11,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe berichtet.

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen erlebten 48/164 Patienten (29,3 %) der Prednison-Gruppe und 37/166 Patienten (22,3 %) der Avacopan-Gruppe.

Psychiatrische Erkrankungen betrafen 44/164 Patienten (26,8 %) der Prednison-Gruppe und 32/166 Patienten (19,3 %) der Avacopan-Gruppe. Insomnie wurde in dieser SOC am häufigsten gemeldet, und zwar bei 25/164 Patienten (15,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 13/166 Patienten (7,8 %) der Avacopan-Gruppe.

Erkrankungen des Immunsystems lagen bei 41/164 Patienten (25,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 30/166 Patienten (18,1%) der Avacopan-Gruppe vor. Am häufigsten wurde die anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis dokumentiert, die bei 34/164 Patienten (20,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 26/166 Patienten (15,7 %) der Avacopan-Gruppe vorkam.

Unter Augenerkrankungen litten 43/164 Patienten (26,2 %) der Prednison-Gruppe und 25/166 Patienten (15,1 %) der Avacopan-Gruppe. Somit waren statistisch signifikant weniger Patienten der Avacopan-Gruppe von Augenerkrankungen betroffen (RR = 0,5792; RR 95 %-KI = [0,3735; 0,8982]; p = 0,0142).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden von 28/164 Patienten (17,1 %) der Prednison-Gruppe und von 27/166 Patienten (15,1 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. Herzerkrankungen kamen bei 21/164 Patienten (12,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 26/166 Patienten (15,7 %) der Avacopan-Gruppe vor. 16/164 Patienten (9,8 %) der Prednison-Gruppe und 20/166 Patienten (12,0 %) der Avacopan-Gruppe berichteten von Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths. Leber- und Gallenerkrankungen wurden bei 3/164 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/166 Patienten (6,0 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden statistisch signifikant seltener in der Avacopan-Gruppe beobachtet (RR = 0,3892; RR 95 %-KI = [0,1612; 0,9399]; p = 0,0282). In der Prednison-Gruppe litten an dieser SOC 16/164 Patienten (9,8 %), in der Avacopan-Gruppe waren es 6/166 Patienten (3,6 %).

Endokrine Erkrankungen wurden ebenfalls statistisch signifikant seltener unter der Therapie mit Avacopan diagnostiziert (RR = 0,2415; RR 95 %-KI = [0,0975; 0,5982]; p = 0,005). Sie wurden bei 22/164 Patienten (13,4 %) der Prednison-Gruppe und bei nur 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Am häufigsten lag das Cushing Syndrom vor, das

9/164 Patienten (5,5 %) der Prednison-Gruppe und 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe betraf.

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Tabelle 4-104: Auftreten Therapie-assoziiertes unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	103 (62,8)	100 (60,2)	0,898 [0,5771; 1,3975]	0,9594 [0,8093; 1,1372]	-0,0256 [-0,1366; 0,0854]	0,6522
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	123 (75,0)	96 (57,8)	0,46 [0,2884; 0,7336]	0,772 [0,6602; 0,9028]	-0,1717 [-0,2779; -0,0654]	0,0011
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	24 (14,6)	30 (18,1)	1,2814 [0,7163; 2,2922]	1,2299 [0,7564; 1,9999]	0,0344 [-0,0514; 0,1201]	0,4576
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	19 (11,6)	30 (18,1)	1,6672 [0,9019; 3,082]	1,5453 [0,9134; 2,6145]	0,0649 [-0,0175; 0,1473]	0,1213
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	54 (32,9)	51 (30,7)	0,904 [0,5698; 1,4344]	0,9336 [0,682; 1,2781]	-0,022 [-0,1286; 0,0845]	0,7233
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	58 (35,4)	42 (25,3)	0,6215 [0,3876; 0,9965]	0,7178 [0,5155; 0,9995]	-0,1006 [-0,2053; 0,004]	0,0553
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	18 (11,0)	16 (9,6)	0,8682 [0,4305; 1,7511]	0,8812 [0,4704; 1,6507]	-0,0134 [-0,085; 0,0583]	0,7204

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison^a (N = 164)	Avacopan^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	29 (17,7)	26 (15,7)	0,8663 [0,4874; 1,5399]	0,8875 [0,5501; 1,4318]	-0,0202 [-0,1067; 0,0663]	0,6595
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	12 (7,3)	11 (6,6)	0,9023 [0,3929; 2,0721]	0,9089 [0,4203; 1,9657]	-0,0069 [-0,0679; 0,0541]	0,8322
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	9 (5,5)	11 (6,6)	1,2105 [0,4983; 2,9407]	1,196 [0,5205; 2,7479]	0,0114 [-0,0461; 0,0689]	0,8183
Untersuchungen						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	20 (12,2)	28 (16,9)	1,4505 [0,7853; 2,6791]	1,3735 [0,8124; 2,3222]	0,0467 [-0,0352; 0,1286]	0,2748
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	26 (15,9)	15 (9,0)	0,5347 [0,2742; 1,0426]	0,5779 [0,3208; 1,041]	-0,0682 [-0,1451; 0,0088]	0,0675
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	24 (14,6)	23 (13,9)	0,9391 [0,5093; 1,7316]	0,9477 [0,5616; 1,5993]	-0,0078 [-0,0893; 0,0737]	0,8758
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	37 (22,6)	18 (10,8)	0,4236 [0,2313; 0,7757]	0,4874 [0,2917; 0,8145]	-0,1172 [-0,2028; -0,0316]	0,0049
Gefäßerkrankungen						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	8 (4,9)	7 (4,2)	0,8658 [0,3165; 2,3684]	0,8718 [0,3345; 2,2721]	-0,0066 [-0,0576; 0,0444]	0,7981
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	18 (11,0)	9 (5,4)	0,4776 [0,2116; 1,078]	0,5073 [0,2392; 1,0763]	-0,0555 [-0,1206; 0,0095]	0,073
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison^a (N = 164)	Avacopan^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	13 (7,9)	11 (6,6)	0,8299 [0,3664; 1,8801]	0,8416 [0,395; 1,7932]	-0,013 [-0,0751; 0,0491]	0,6773
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	18 (11,0)	15 (9,0)	0,8102 [0,3975; 1,6513]	0,8278 [0,4367; 1,5692]	-0,0194 [-0,0902; 0,0514]	0,5865
Erkrankungen des Nervensystems						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	15 (9,1)	22 (13,3)	1,5018 [0,7562; 2,9828]	1,4342 [0,7792; 2,6396]	0,0411 [-0,0329; 0,115]	0,2955
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	17 (10,4)	18 (10,8)	1,05 [0,5255; 2,098]	1,0444 [0,5635; 1,9358]	0,0048 [-0,0677; 0,0773]	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	14 (8,5)	9 (5,4)	0,6261 [0,2681; 1,4619]	0,6473 [0,294; 1,4252]	-0,0311 [-0,0921; 0,0298]	0,2877
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	28 (17,1)	14 (8,4)	0,4554 [0,2323; 0,8927]	0,5027 [0,2774; 0,9108]	-0,0864 [-0,1639; -0,0089]	0,0209
Augenerkrankungen						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	3 (1,8)	2 (1,2)	0,7013 [0,1364; 3,6059]	0,7057 [0,1413; 3,5257]	-0,0062 [-0,0387; 0,0262]	0,6837
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	13 (7,9)	6 (3,6)	0,4545 [0,1737; 1,189]	0,4757 [0,1914; 1,1825]	-0,0431 [-0,0993; 0,0131]	0,1033
Psychiatrische Erkrankungen						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	13 (7,9)	5 (3,0)	0,3822 [0,1384; 1,0556]	0,4025 [0,1529; 1,0594]	-0,0491 [-0,1041; 0,0058]	0,0554
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	31 (18,9)	12 (7,2)	0,3429 [0,1711; 0,687]	0,3921 [0,2112; 0,7279]	-0,1167 [-0,1945; -0,039]	0,0018
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	20 (12,2)	13 (7,8)	0,6199 [0,3007; 1,2781]	0,6506 [0,3389; 1,2492]	-0,0436 [-0,1143; 0,0271]	0,2032
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	22 (13,4)	8 (4,8)	0,3396 [0,1495; 0,7718]	0,3732 [0,1747; 0,7974]	-0,086 [-0,1535; -0,0184]	0,0072
Endokrine Erkrankungen						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	3 (1,8)	0 (0,0)	0,1321 [0,0136; 1,2784] ^b	0,1411 [0,0073; 2,7111]	-0,0183 [-0,0449; 0,0083]	0,1216
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	12 (7,3)	3 (1,8)	0,2612 [0,0782; 0,872]	0,2766 [0,0862; 0,8873]	-0,0551 [-0,1059; -0,0043]	0,018
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden. ^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)						

In der Tabelle 4-104 werden die Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignisse (UE) nach Systemorganklasse dargestellt, die mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie betrafen. Im Allgemeinen wurden mit Avacopan/Placebo in der Prednison-Gruppe bei 103/164 Patienten (62,8 %) und bei 100/166 Patienten (60,2 %) der Avacopan-Gruppe ein Zusammenhang mit UE vermutet. Auf Prednison/Placebo wurden in der Prednison-Gruppe wahrscheinlich bei 123/164 Patienten (75,0 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 96/166 Patienten (57,8 %) ein UE zurückgeführt. Dieser Behandlungsunterschied war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 0,772; RR 95 %-KI = [0,6602; 0,9028]; p = 0,0011).

Auf Avacopan/Placebo wurden gastrointestinale Erkrankungen bei 24/164 Patienten (14,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 30/166 Patienten (18,1 %) der Avacopan-Gruppe zurückgeführt; durch Prednison/Placebo wiederum waren vermutlich UE dieser SOC bei 19/164 Patienten (11,6 %) bzw. 30/166 Patienten (18,1 %) ausgelöst worden.

Der mögliche Zusammenhang von Avacopan/Placebo mit Infektionen und parasitären Erkrankungen wurde bei 54/164 Patienten (32,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 51/166 Patienten (30,7 %) der Avacopan-Gruppe vermutet. Mit Prednison/Placebo wurden in dieser SOC numerisch mehr UE in der Prednison-Gruppe, und zwar bei 58/164 Patienten (35,4 %), als in der Avacopan-Gruppe bei 42/166 Patienten (25,3 %) assoziiert. Eine statistische Signifikanz zugunsten Avacopans wurde knapp verfehlt.

Avacopan/Placebo rief vermutlich bei 18/164 Patienten (11,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen hervor. Durch Prednison/Placebo wiederum war dies wahrscheinlich bei 29/164 Patienten (17,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 26/166 Patienten (15,7 %) der Avacopan-Gruppe der Fall.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums kamen aufgrund von Avacopan/Placebo wahrscheinlich bei 12/164 Patienten (7,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe vor. Diese Erkrankungen wurden bei 9/166 Patienten (5,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe vermutlich auf Prednison/Placebo zurückgeführt.

Durch die Vergabe von Avacopan/Placebo waren wahrscheinlich bei 20/164 Patienten (12,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 28/166 Patienten (16,9 %) der Avacopan-Gruppe Untersuchungen notwendig. In der Prednison-Gruppe wurden bei 26/164 Patienten (15,9 %) mehr Untersuchungen als in der Avacopan-Gruppe im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo durchgeführt. Dort waren nur 15/166 Patienten (9,0 %) betroffen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes standen bei 24/164 Patienten (14,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 23/166 Patienten (13,9 %) der Avacopan-Gruppe im möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo. Prednison/Placebo rief wiederum in dieser SOC bei 37/164 Patienten (22,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 18/166 Patienten (10,8 %) der Avacopan-Gruppe UE hervor. Somit wurden statistisch signifikant mehr Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe

durch Prednison/Placebo gemeldet (RR = 0,4874; RR 95 %-KI = [0,2917; 0,8145]; p = 0,0049).

Avacopan/Placebo hat vermutlich bei 8/164 Patienten (4,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/166 Patienten (4,2 %) der Avacopan-Gruppe Gefäßerkrankungen hervorgerufen. Mit Prednison/Placebo standen Gefäßerkrankungen vermutlich bei 18/164 Patienten (11,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/166 Patienten (5,4 %) der Avacopan-Gruppe im kausalen Zusammenhang, wobei knapp eine statistische Signifikanz zugunsten Avacopans verfehlt wurde.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden durch Avacopan/Placebo wahrscheinlich bei 13/164 Patienten (7,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe ausgelöst. Bei 18/164 Patienten (11,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 15/166 Patienten (9,0 %) war vermutlich Prednison/Placebo für ein UE in dieser SOC der Auslöser.

Erkrankungen des Nervensystems, die im möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo standen, wurden bei 15/164 Patienten (9,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 22/166 Patienten (13,3 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo wurden diese Erkrankungen bei 17/164 Patienten (10,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 18/166 Patienten (10,8 %) der Avacopan-Gruppe vermutet.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Avacopan/Placebo und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen lag bei 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/166 Patienten (5,4 %) der Avacopan-Gruppe vor. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, die möglicherweise durch Prednison/Placebo bedingt waren, kamen statistisch signifikant häufiger in der Prednison-Gruppe vor, und zwar bei 28/164 Patienten (17,1 %), während in der Avacopan-Gruppe dieser Zusammenhang nur bei 14/166 Patienten (8,4 %) vorlag (RR = 0,5027; RR 95 %-KI = [0,2774; 0,9108]; p = 0,0209).

Avacopan/Placebo hat vermutlich bei 3/164 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe Augenerkrankungen hervorgerufen. Durch Prednison/Placebo war dies wahrscheinlich bei 13/164 Patienten (7,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe der Fall.

Psychiatrische Erkrankungen wurden durch Avacopan/Placebo vermutlich bei 13/164 Patienten (7,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe ausgelöst. Ein möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo lag in der Prednison-Gruppe bei 31/164 Patienten (18,9 %) statistisch signifikant häufiger als in der Avacopan-Gruppe bei 12/166 Patienten (7,2 %) vor (RR = 0,3921; RR 95 %-KI = [0,2112; 0,7279]; p = 0,0018).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, die vermutlich durch die Vergabe von Avacopan/Placebo bedingt waren, wurden bei 20/164 Patienten (12,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 13/166 Patienten (7,8 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Durch Prednison/Placebo waren wahrscheinlich 22/164 Patienten (13,4 %) der Prednison-Gruppe von Erkrankungen des

Blutes und des Lymphsystems betroffen. In der Avacopan-Gruppe waren es statistisch signifikant weniger Patienten, und zwar 8/166 Patienten (4,8 %) (RR = 0,3732; RR 95 %-KI = [0,1747; 0,7974]; p = 0,0072).

Endokrine Erkrankungen wurden vermutlich durch Avacopan/Placebo bei 3/164 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe und bei keinem Patienten der Avacopan-Gruppe ausgelöst. Im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo wurden in der Prednison-Gruppe bei 12/164 Patienten (7,3 %) endokrine Erkrankungen vermutet. In der Avacopan-Gruppe waren es nur 3/166 Patienten (1,8 %) und somit statistisch signifikant weniger (RR = 0,2766; RR 95 %-KI = [0,0862; 0,8873]; p = 0,018).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-105: Unerwünschte Ereignisse durch Glukokortikoide nach Systemorganklassen, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse	131 (79,9)	107 (64,5)	0,4603 [0,2808; 0,7544]	0,8077 [0,7049; 0,9254]	-0,1542 [-0,2555; -0,0529]	0,0021
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	66 (40,2)	50 (30,1)	0,6421 [0,4079; 1,0107]	0,7503 [0,5582; 1,0084]	-0,1012 [-0,2098; 0,0073]	0,065
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (13,4)	34 (20,5)	1,6491 [0,922; 2,9494]	1,5149 [0,9323; 2,4616]	0,0707 [-0,0159; 0,1573]	0,1066
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	31 (18,9)	27 (16,3)	0,8355 [0,4754; 1,4683]	0,8625 [0,5424; 1,3717]	-0,0264 [-0,1145; 0,0618]	0,5649
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (18,3)	21 (12,7)	0,6516 [0,3577; 1,1869]	0,6965 [0,419; 1,1576]	-0,0564 [-0,1403; 0,0275]	0,1724
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	39 (23,8)	20 (12,0)	0,4446 [0,2478; 0,7975]	0,5128 [0,3147; 0,8354]	-0,1173 [-0,2052; -0,0294]	0,0062
Erkrankungen des Nervensystems	17 (10,4)	20 (12,0)	1,1794 [0,5989; 2,3225]	1,1574 [0,6349; 2,1097]	0,0168 [-0,0573; 0,0909]	0,7278
Untersuchungen	30 (18,3)	17 (10,2)	0,5162 [0,2743; 0,9714]	0,5669 [0,3281; 0,9794]	-0,0805 [-0,1616; 0,0006]	0,041
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (12,2)	17 (10,2)	0,8251 [0,419; 1,6248]	0,8434 [0,4627; 1,5374]	-0,0195 [-0,0937; 0,0546]	0,6044
Psychiatrische Erkrankungen	34 (20,7)	16 (9,6)	0,4147 [0,2205; 0,78]	0,4725 [0,2738; 0,8154]	-0,1109 [-0,1936; -0,0283]	0,0056
Gefäßerkrankungen	19 (11,6)	12 (7,2)	0,6037 [0,2865; 1,2721]	0,6333 [0,3219; 1,246]	-0,0436 [-0,1125; 0,0254]	0,191

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (6,1)	12 (7,2)	1,1905 [0,5087; 2,7859]	1,1762 [0,5329; 2,5959]	0,0113 [-0,0485; 0,0712]	0,826
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (14,6)	10 (6,0)	0,3848 [0,1803; 0,8211]	0,4234 [0,2124; 0,8443]	-0,0861 [-0,1572; -0,015]	0,0112
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (4,3)	9 (5,4)	1,2667 [0,4742; 3,3835]	1,2515 [0,4924; 3,1807]	0,0115 [-0,0408; 0,0639]	0,7987
Augenerkrankungen	15 (9,1)	6 (3,6)	0,3906 [0,1522; 1,0025]	0,4143 [0,1701; 1,0091]	-0,0553 [-0,1138; 0,0032]	0,0442
Endokrine Erkrankungen	14 (8,5)	4 (2,4)	0,2874 [0,0975; 0,8469]	0,3066 [0,1089; 0,8635]	-0,0613 [-0,116; -0,0065]	0,0157
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.						

Tabelle 4-105 führt unerwünschte Ereignisse (UE) nach Systemorganklassen auf, die in der ADVOCATE-Studie durch Glukokortikoide ausgelöst wurden und mindestens 5 % der Patienten betrafen. Insgesamt hatten sich bei 131/1164 Patienten (79,9 %) der Prednison-Gruppe und nur bei 107/166 Patienten (64,5 %) der Avacopan-Gruppe UE durch Glukokortikoide ereignet. Somit kamen unter der Therapie mit Avacopan statistisch signifikant weniger UE durch Glukokortikoide vor (RR = 0,8077; RR 95 %-KI = [0,7049; 0,9254]; p = 0,0021).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden bei 66/164 Patienten (40,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 50/166 Patienten (30,1 %) der Avacopan-Gruppe auf Glukokortikoide zurückgeführt. Dieser Unterschied war knapp nicht statistisch signifikant. Glukokortikoide riefen bei 22/164 Patienten (13,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 34/166 Patienten (20,5 %) der Avacopan-Gruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts hervor. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurden bei 31/164 Patienten (18,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 27/166 Patienten (16,3 %) der Avacopan-Gruppe durch Glukokortikoide ausgelöst. Bei 30/164 Patienten (18,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 21/166 Patienten (12,7 %) der Avacopan-Gruppe wurden durch Glukokortikoide Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen gemeldet. Glukokortikoide riefen statistisch signifikant mehr Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe hervor, und zwar bei 39/164 Patienten (23,8 %) bzw. bei 20/166 Patienten (12,0 %) (RR = 0,5128; RR 95 %-KI = [0,3147; 0,8354]; p = 0,0062). Erkrankungen des Nervensystems, die durch Glukokortikoide entstanden, kamen bei 17/164 Patienten (10,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 20/166 Patienten (12,0 %) der Avacopan-Gruppe vor. Durch die Vergabe von Glukokortikoiden wurden in der Prednison-Gruppe bei 30/164 Patienten (18,3 %) statistisch signifikant mehr Untersuchungen durchgeführt als in der Avacopan-Gruppe, wo dies nur bei 17/166 Patienten (10,2 %) der Fall war (RR = 0,5669; RR 95 %-KI = [0,3281; 0,9794]; p = 0,041). Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ließen sich bei 20/164 Patienten (12,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 17/166 Patienten (10,2 %) der Avacopan-Gruppe auf Glukokortikoide zurückführen. Glukokortikoide riefen in der Prednison-Gruppe statistisch signifikant mehr psychiatrische Erkrankungen als in der Avacopan-Gruppe hervor (RR = 0,4725; RR 95 %-KI = [0,2738; 0,8154]; p = 0,0056), wobei 34/164 Patienten (20,7 %) der Prednison-Gruppe und nur 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe an psychiatrischen Erkrankungen litten. Gefäßerkrankungen, die durch Glukokortikoide bedingt waren, wurden bei 19/164 Patienten (11,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 12/166 Patienten (7,2 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Glukokortikoide riefen bei 10/164 Patienten (6,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 12/166 Patienten (7,2 %) der Avacopan-Gruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums hervor. Bei statistisch signifikant mehr Patienten der Prednison-Gruppe, und zwar bei 24/164 Patienten (14,6 %), wurden durch Glukokortikoide Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems diagnostiziert (RR = 0,4234; RR 95 %-KI = [0,2124; 0,8443]; p = 0,0112). In der Avacopan-Gruppe waren nur 10/166 Patienten (6,0 %) davon betroffen. Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, die mit Glukokortikoiden in Verbindung gebracht wurden, wurden bei 7/166 Patienten (4,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/166 Patienten (5,4 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. Glukokortikoide lösten statistisch signifikant mehr Augenerkrankungen in der

Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe aus (RR = 0,4143; RR 95 %-KI = [0,1701; 1,0091]; p = 0,0442), und zwar bei 15/164 Patienten (9,1 %) im Vergleich zu 6/166 Patienten (3,6 %). 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe litten statistisch signifikant häufiger unter endokrinen Erkrankungen, die auf Glukokortikoide zurückgeführt wurden, als 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,3066; RR 95 %-KI = [0,1089; 0,8635]; p = 0,0157).

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Tabelle 4-106: Auftreten unerwünschter Ereignisse (SOC) nach Schweregrad, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison^a (N = 164)	Avacopan^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse	161 (98,2)	164 (98,8)	1,426 [0,2773; 7,3327]	1,0063 [0,9798; 1,0336]	0,0062 [-0,0262; 0,0387]	0,6837
mild	34 (20,7)	33 (19,9)	0,9492 [0,557; 1,6177]	0,9594 [0,628; 1,4656]	-0,0085 [-0,1014; 0,0843]	0,8916
moderat	68 (41,5)	82 (49,4)	1,3754 [0,8916; 2,1218]	1,1899 [0,9387; 1,5083]	0,0793 [-0,0338; 0,1925]	0,1526
schwer	41 (25,0)	39 (23,5)	0,9219 [0,5586; 1,5216]	0,9404 [0,6439; 1,3733]	-0,0151 [-0,1136; 0,0835]	0,7978
lebensbedrohlich	14 (8,5)	8 (4,8)	0,5566 [0,2319; 1,336]	0,5792 [0,2554; 1,3134]	-0,0372 [-0,097; 0,0226]	0,1924
tödlich	4 (2,4)	2 (1,2)	0,542 [0,1138; 2,5828]	0,5489 [0,1187; 2,5373]	-0,0123 [-0,0473; 0,0226]	0,4467
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	124 (75,6)	113 (68,1)	0,6901 [0,4266; 1,1164]	0,9007 [0,7868; 1,0311]	-0,0754 [-0,1781; 0,0274]	0,1427
mild	62 (37,8)	60 (36,1)	0,9316 [0,5967; 1,4546]	0,9564 [0,7226; 1,2657]	-0,0166 [-0,1268; 0,0936]	0,8197
moderat	49 (29,9)	39 (23,5)	0,7229 [0,4437; 1,1777]	0,7884 [0,5509; 1,1282]	-0,0638 [-0,1651; 0,0374]	0,2138
schwer	9 (5,5)	12 (7,2)	1,3243 [0,5534; 3,1689]	1,3 [0,5751; 2,9388]	0,0174 [-0,0413; 0,0761]	0,6531
lebensbedrohlich	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898] ^b	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
tödlich	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898] ^b	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	83 (50,6)	101 (60,8)	1,5125 [0,9785; 2,3379]	1,201 [0,9897; 1,4573]	0,1023 [-0,0103; 0,215]	0,076
mild	49 (29,9)	68 (41,0)	1,6227 [1,0307; 2,5546]	1,3672 [1,0175; 1,8371]	0,1109 [0,0023; 0,2194]	0,0388
moderat	29 (17,7)	31 (18,7)	1,0678 [0,6125; 1,8615]	1,055 [0,6703; 1,6605]	0,0099 [-0,0794; 0,0992]	0,8868
schwer	3 (1,8)	2 (1,2)	0,7013 [0,1364; 3,6059]	0,7057 [0,1413; 3,5257]	-0,0062 [-0,0387; 0,0262]	0,6837
lebensbedrohlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497
tödlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	93 (56,7)	92 (55,4)	0,9495 [0,6155; 1,4647]	0,9774 [0,8081; 1,1822]	-0,0129 [-0,126; 0,1003]	0,8253
mild	61 (37,2)	57 (34,3)	0,8837 [0,5641; 1,3844]	0,9237 [0,6927; 1,2318]	-0,0286 [-0,138; 0,0809]	0,6462
moderat	29 (17,7)	33 (19,9)	1,1526 [0,6653; 1,9969]	1,122 [0,7186; 1,7517]	0,022 [-0,0683; 0,1123]	0,6731
schwer	3 (1,8)	2 (1,2)	0,7013 [0,1364; 3,6059]	0,7057 [0,1413; 3,5257]	-0,0062 [-0,0387; 0,0262]	0,6837
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	87 (53,0)	76 (45,8)	0,7487 [0,4863; 1,1526]	0,8638 [0,6943; 1,0746]	-0,0727 [-0,1863; 0,041]	0,2258
mild	52 (31,7)	50 (30,1)	0,9289 [0,5834; 1,479]	0,9504 [0,6896; 1,3096]	-0,0159 [-0,1216; 0,0899]	0,812

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
moderat	31 (18,9)	23 (13,9)	0,694 [0,3871; 1,2445]	0,7371 [0,4521; 1,2018]	-0,0505 [-0,1362; 0,0353]	0,236
schwer	3 (1,8)	3 (1,8)	0,9878 [0,221; 4,4157]	0,988 [0,2281; 4,2792]	-0,0002 [-0,0351; 0,0347]	1
tödlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383] ^b	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	85 (51,8)	73 (44,0)	0,7309 [0,4745; 1,1258]	0,8493 [0,678; 1,064]	-0,0785 [-0,1921; 0,035]	0,186
mild	63 (38,4)	56 (33,7)	0,8173 [0,5219; 1,2798]	0,8791 [0,6601; 1,1707]	-0,0468 [-0,1564; 0,0628]	0,4226
moderat	21 (12,8)	15 (9,0)	0,6829 [0,3419; 1,3639]	0,7123 [0,3845; 1,3194]	-0,0377 [-0,111; 0,0356]	0,2938
schwer	1 (0,6)	2 (1,2)	1,932 [0,1996; 18,7032] ^b	1,6466 [0,22; 12,3232]	0,006 [-0,0205; 0,0324]	1
Erkrankungen des Nervensystems	73 (44,5)	71 (42,8)	0,932 [0,604; 1,4383]	0,9611 [0,753; 1,2268]	-0,0174 [-0,1305; 0,0957]	0,8244
mild	54 (32,9)	41 (24,7)	0,6705 [0,4157; 1,0813]	0,7523 [0,5347; 1,0586]	-0,0823 [-0,1857; 0,0211]	0,1142
moderat	14 (8,5)	27 (16,3)	2,0461 [1,0402; 4,0247]	1,8738 [1,0299; 3,4091]	0,0773 [0,0007; 0,1539]	0,0444
schwer	5 (3,0)	3 (1,8)	0,6208 [0,1597; 2,4134]	0,6287 [0,1675; 2,36]	-0,0124 [-0,0517; 0,0269]	0,5004
Untersuchungen	67 (40,9)	69 (41,6)	1,0296 [0,6651; 1,5939]	1,0173 [0,7872; 1,3146]	0,0071 [-0,1051; 0,1194]	0,9114
mild	43 (26,2)	37 (22,3)	0,8088 [0,4896; 1,3362]	0,8517 [0,5825; 1,2453]	-0,0393 [-0,1378; 0,0592]	0,442

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
moderat	19 (11,6)	26 (15,7)	1,4073 [0,7502; 2,6399]	1,3427 [0,7796; 2,3124]	0,0408 [-0,0392; 0,1207]	0,3364
schwer	5 (3,0)	5 (3,0)	0,9876 [0,2969; 3,2855]	0,988 [0,3091; 3,1582]	-0,0004 [-0,0434; 0,0427]	1
lebensbedrohlich	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517] ^b	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	80 (48,8)	68 (41,0)	0,73 [0,473; 1,1266]	0,8407 [0,6616; 1,0683]	-0,0782 [-0,1912; 0,0349]	0,184
mild	47 (28,7)	37 (22,3)	0,7163 [0,4364; 1,1759]	0,78 [0,5388; 1,1292]	-0,0637 [-0,1635; 0,0362]	0,207
moderat	27 (16,5)	27 (16,3)	0,9857 [0,5526; 1,7581]	0,988 [0,6097; 1,6009]	-0,002 [-0,0879; 0,0839]	1
schwer	4 (2,4)	2 (1,2)	0,542 [0,1138; 2,5828]	0,5489 [0,1187; 2,5373]	-0,0123 [-0,0473; 0,0226]	0,4467
lebensbedrohlich	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9878 [0,1689; 5,7786]	0,988 [0,1735; 5,6275]	-0,0001 [-0,0298; 0,0295]	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	62 (37,8)	55 (33,1)	0,8163 [0,5204; 1,2804]	0,8773 [0,6563; 1,1728]	-0,0467 [-0,1559; 0,0625]	0,4208
mild	39 (23,8)	34 (20,5)	0,8273 [0,4929; 1,3886]	0,8629 [0,5769; 1,2908]	-0,033 [-0,1286; 0,0626]	0,5086
moderat	19 (11,6)	16 (9,6)	0,818 [0,4086; 1,6376]	0,836 [0,4501; 1,5528]	-0,0195 [-0,092; 0,053]	0,5958
schwer	3 (1,8)	4 (2,4)	1,2778 [0,3108; 5,2534]	1,2703 [0,3195; 5,0499]	0,0058 [-0,0313; 0,0429]	1
lebensbedrohlich	1 (0,6)	1 (0,6)	0,9879 [0,0615; 15,8619] ^b	0,988 [0,1038; 9,4009]	-0,0001 [-0,0229; 0,0227]	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Gefäßerkrankungen	48 (29,3)	48 (28,9)	0,9831 [0,6126; 1,5778]	0,988 [0,707; 1,3807]	-0,0035 [-0,1076; 0,1005]	1
mild	29 (17,7)	27 (16,3)	0,9055 [0,5117; 1,6024]	0,921 [0,5741; 1,4776]	-0,0142 [-0,1012; 0,0729]	0,7705
moderat	15 (9,1)	17 (10,2)	1,129 [0,5494; 2,3201]	1,1155 [0,583; 2,1341]	0,0109 [-0,0589; 0,0808]	0,8528
schwer	4 (2,4)	2 (1,2)	0,542 [0,1138; 2,5828]	0,5489 [0,1187; 2,5373]	-0,0123 [-0,0473; 0,0226]	0,4467
lebensbedrohlich	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517] ^b	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1
tödlich	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517] ^b	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54 (32,9)	45 (27,1)	0,7593 [0,4744; 1,2154]	0,8248 [0,5934; 1,1466]	-0,0582 [-0,163; 0,0466]	0,2802
mild	21 (12,8)	24 (14,5)	1,1475 [0,6149; 2,1414]	1,1258 [0,6576; 1,9274]	0,0165 [-0,0635; 0,0966]	0,7489
moderat	17 (10,4)	17 (10,2)	0,9866 [0,4897; 1,9879]	0,988 [0,528; 1,8487]	-0,0012 [-0,0729; 0,0704]	1
schwer	9 (5,5)	4 (2,4)	0,4533 [0,1445; 1,4215]	0,468 [0,1557; 1,407]	-0,0308 [-0,0788; 0,0172]	0,169
lebensbedrohlich	7 (4,3)	0 (0,0)	0,1288 [0,0289; 0,5745] ^b	0,0659 [0,0038; 1,1439]	-0,0427 [-0,0797; -0,0057]	0,007
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	48 (29,3)	37 (22,3)	0,6956 [0,4243; 1,1402]	0,7639 [0,5289; 1,1034]	-0,0698 [-0,17; 0,0304]	0,1667
mild	31 (18,9)	25 (15,1)	0,7638 [0,4306; 1,3548]	0,7998 [0,4971; 1,2868]	-0,0384 [-0,1254; 0,0486]	0,3812

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
moderat	15 (9,1)	9 (5,4)	0,5818 [0,2517; 1,3449]	0,6055 [0,2781; 1,3187]	-0,0372 [-0,0993; 0,0248]	0,21
schwer	2 (1,2)	3 (1,8)	1,3914 [0,2706; 7,1549]	1,3832 [0,2769; 6,9104]	0,0059 [-0,0265; 0,0383]	1
Psychiatrische Erkrankungen	44 (26,8)	32 (19,3)	0,6543 [0,3911; 1,0948]	0,7216 [0,4848; 1,0739]	-0,0755 [-0,1721; 0,0211]	0,1172
mild	31 (18,9)	24 (14,5)	0,7287 [0,4087; 1,2992]	0,7684 [0,4745; 1,2443]	-0,0444 [-0,1308; 0,0419]	0,3034
moderat	12 (7,3)	8 (4,8)	0,6543 [0,2662; 1,608]	0,6718 [0,2888; 1,5629]	-0,025 [-0,0825; 0,0326]	0,3661
schwer	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383] ^b	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497
Erkrankungen des Immunsystems	41 (25,0)	30 (18,1)	0,6649 [0,3926; 1,1263]	0,7261 [0,4796; 1,0994]	-0,0693 [-0,1638; 0,0252]	0,1414
mild	9 (5,5)	6 (3,6)	0,6629 [0,2386; 1,8416]	0,676 [0,2552; 1,7906]	-0,0187 [-0,0698; 0,0323]	0,4417
moderat	16 (9,8)	15 (9,0)	0,9208 [0,444; 1,9094]	0,9281 [0,4802; 1,7938]	-0,0072 [-0,0762; 0,0618]	0,8523
schwer	14 (8,5)	9 (5,4)	0,6261 [0,2681; 1,4619]	0,6473 [0,294; 1,4252]	-0,0311 [-0,0921; 0,0298]	0,2877
lebensbedrohlich	2 (1,2)	0 (0,0)	0,1329 [0,0083; 2,1335] ^b	0,1976 [0,0096; 4,0844]	-0,0122 [-0,0351; 0,0107]	0,2462
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (17,1)	27 (16,3)	0,9442 [0,5315; 1,6772]	0,9533 [0,5913; 1,5369]	-0,0081 [-0,0946; 0,0784]	0,8832
mild	12 (7,3)	7 (4,2)	0,5737 [0,2259; 1,457]	0,5928 [0,2461; 1,4281]	-0,031 [-0,0873; 0,0253]	0,2469

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
moderat	11 (6,7)	15 (9,0)	1,3656 [0,6166; 3,0245]	1,3316 [0,6406; 2,7681]	0,0233 [-0,0408; 0,0874]	0,5409
schwer	5 (3,0)	5 (3,0)	0,9876 [0,2969; 3,2855]	0,988 [0,3091; 3,1582]	-0,0004 [-0,0434; 0,0427]	1
Herzerkrankungen	21 (12,8)	26 (15,7)	1,2589 [0,6809; 2,3276]	1,2178 [0,7193; 2,0617]	0,0286 [-0,0528; 0,11]	0,5294
mild	11 (6,7)	11 (6,6)	0,9871 [0,4231; 2,3032]	0,988 [0,4491; 2,1736]	-0,0008 [-0,0607; 0,0591]	1
moderat	7 (4,3)	13 (7,8)	1,8469 [0,7361; 4,6338]	1,7784 [0,7479; 4,2288]	0,0356 [-0,0217; 0,0929]	0,2484
schwer	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517] ^b	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1
lebensbedrohlich	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898] ^b	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216
tödlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383] ^b	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497
Augenerkrankungen	43 (26,2)	25 (15,1)	0,5034 [0,2917; 0,8686]	0,5792 [0,3735; 0,8982]	-0,1116 [-0,2042; -0,019]	0,0142
mild	38 (23,2)	16 (9,6)	0,3602 [0,1931; 0,6718]	0,4234 [0,248; 0,7229]	-0,1353 [-0,22; -0,0506]	0,001
moderat	3 (1,8)	9 (5,4)	2,7832 [0,8014; 9,6662]	2,6817 [0,8025; 8,961]	0,0359 [-0,0102; 0,0821]	0,1387
schwer	2 (1,2)	0 (0,0)	0,1329 [0,0083; 2,1335] ^b	0,1976 [0,0096; 4,0844]	-0,0122 [-0,0351; 0,0107]	0,2462
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	16 (9,8)	20 (12,0)	1,2594 [0,6334; 2,5039]	1,2275 [0,666; 2,2622]	0,0229 [-0,0503; 0,0962]	0,5971

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
mild	13 (7,9)	16 (9,6)	1,2303 [0,579; 2,6146]	1,2075 [0,6079; 2,3985]	0,0171 [-0,05; 0,0842]	0,6982
moderat	3 (1,8)	4 (2,4)	1,2778 [0,3108; 5,2534]	1,2703 [0,3195; 5,0499]	0,0058 [-0,0313; 0,0429]	1
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,8)	10 (6,0)	3,0958 [0,9053; 10,5866]	2,964 [0,9014; 9,7464]	0,0419 [-0,0057; 0,0896]	0,086
mild	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9878 [0,1689; 5,7786]	0,988 [0,1735; 5,6275]	-0,0001 [-0,0298; 0,0295]	1
moderat	0 (0,0)	3 (1,8)	7,3899 [0,7634; 71,5384] ^b	6,9159 [0,36; 132,8431]	0,0181 [-0,0083; 0,0444]	0,2477
schwer	0 (0,0)	5 (3,0)	7,4814 [1,2822; 43,6521] ^b	10,8679 [0,6058; 194,9689]	0,0301 [-0,0019; 0,0622]	0,0606
lebensbedrohlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383] ^b	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (9,8)	6 (3,6)	0,3645 [0,1431; 0,9281]	0,3892 [0,1612; 0,9399]	-0,0614 [-0,121; -0,0018]	0,0282
mild	9 (5,5)	3 (1,8)	0,3504 [0,1009; 1,2169]	0,364 [0,1089; 1,2163]	-0,0368 [-0,0832; 0,0096]	0,085
moderat	6 (3,7)	2 (1,2)	0,3706 [0,0848; 1,6196]	0,38 [0,0898; 1,6081]	-0,0245 [-0,0638; 0,0147]	0,1724
schwer	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383] ^b	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497
lebensbedrohlich	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517] ^b	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1
Endokrine Erkrankungen	22 (13,4)	5 (3,0)	0,2157 [0,0827; 0,5628]	0,2415 [0,0975; 0,5982]	-0,104 [-0,1684; -0,0397]	0,0005

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
mild	17 (10,4)	4 (2,4)	0,2334 [0,0809; 0,6735]	0,2541 [0,0922; 0,6998]	-0,0796 [-0,1378; -0,0213]	0,0031
moderat	4 (2,4)	1 (0,6)	0,2931 [0,0502; 1,7104] ^b	0,3293 [0,0526; 2,0638]	-0,0184 [-0,0508; 0,0141]	0,2131
schwer	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383] ^b	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497

^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)

In Tabelle 4-106 sind die Ergebnisse des Auftretens unerwünschter Ereignisse (SOC) nach Schweregrad, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten, zusammengefasst.

Insgesamt erlitten 161/164 Patienten (98,2 %) der Prednison-Gruppe und 164/166 Patienten (98,8 %) der Avacopan-Gruppe an UE. Davon wurden die berichteten UE bei 34/164 Patienten (20,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 33/166 Patienten (19,9 %) der Avacopan-Gruppe als mild, bei 68/164 Patienten (41,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 82/166 Patienten (49,4 %) der Avacopan-Gruppe als moderat, bei 41/164 Patienten (25,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 39/166 Patienten (23,5 %) der Avacopan-Gruppe als schwer und bei 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 8/166 Patienten (4,8 %) der Avacopan-Gruppe als lebensbedrohlich eingestuft. 4/164 Patienten (2,4 %) der Prednison-Gruppe und 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe verstarben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen berichteten insgesamt 124/164 Patienten (75,6 %) der Prednison-Gruppe und 113/166 Patienten (68,1 %) der Avacopan-Gruppe. Milde UE erlebten 62/164 Patienten (40,9 %) der Prednison-Gruppe und 60/166 Patienten (36,1 %) der Avacopan-Gruppe, moderate UE wurden bei 49/164 Patienten (29,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 39/166 Patienten (23,5 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Von schweren UE berichteten 9/164 Patienten (5,5 %) der Prednison-Gruppe und 12/166 Patienten (7,2 %) der Avacopan-Gruppe. Lebensbedrohliche Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden bei 2/164 Patienten (1,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert. 2/164 Patienten (1,2 %) der Prednison-Gruppe und 1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe verstarben an UE dieser SOC.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes erlitten insgesamt 83/164 Patienten (50,6 %) der Prednison-Gruppe und 101/166 Patienten (60,8 %) der Avacopan-Gruppe. Als mild wurden diese Erkrankungen bei 49/164 Patienten (29,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 68/166 Patienten (41,0 %) der Avacopan-Gruppe beschrieben. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war hier zugunsten Prednisons statistisch signifikant (RR = 1,3672; RR 95 %-KI = [1,0175; 1,8371]; p = 0,0388). Von moderaten gastrointestinalen Erkrankungen berichteten 29/164 Patienten (17,7 %) der Prednison-Gruppe und 31/166 Patienten (18,7 %) der Avacopan-Gruppe. Schwere UE dieser SOC wurden bei 3/164 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert. Lebensbedrohliche und tödliche UE erlitt lediglich jeweils 1/164 Patient der Prednison-Gruppe (0,6 %) und kein einziger Patient der Avacopan-Gruppe.

UE in Verbindung mit Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurden bei 93/164 Patienten (56,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 92/166 Patienten (55,4 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Davon waren diese bei 61/164 Patienten (37,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 57/166 Patienten (34,3 %) der Avacopan-Gruppe mild, bei 29/164 Patienten (17,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 33/166 Patienten (19,9 %) der Avacopan-Gruppe moderat und bei 3/164 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe schwer.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden bei 87/164 Patienten (53,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 76/166 Patienten (45,8 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. Milde UE dieser SOC wurden dabei bei 52/164 Patienten (31,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 50/166 Patienten (30,1 %) der Avacopan-Gruppe, moderate UE bei 31/164 Patienten (18,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 23/166 Patienten (13,9 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Schwere UE dieser SOC kamen bei jeweils bei 3 Patienten (1,8 %) jeder Behandlungsgruppe vor (3/164 Prednison-Gruppe; 3/166 Patienten Avacopan-Gruppe). 1/164 Patient (0,6 %) der Prednison-Gruppe und kein Patient der Avacopan-Gruppe verstarb.

UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden bei 85/164 Patienten (51,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 73/166 Patienten (44,0 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. 63/164 Patienten (38,4 %) der Prednison-Gruppe und 56/166 Patienten (33,7 %) der Avacopan-Gruppe beschrieben diese als mild, 21/164 Patienten (12,8 %) der Prednison-Gruppe und 15/166 Patienten (9,0 %) der Avacopan-Gruppe als moderat und 1/164 Patient (0,6 %) der Prednison-Gruppe und 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe als schwer.

Erkrankungen des Nervensystems wurden insgesamt bei 73/164 Patienten (44,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 71/166 Patienten (42,8 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. Diese waren bei 54/164 Patienten (32,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 41/166 Patienten (24,7 %) der Avacopan-Gruppe mild und bei 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 27/166 Patienten (16,3 %) der Avacopan-Gruppe moderat. Dabei wurden statistisch signifikant mehr moderate UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe erlitten (RR = 1,8738; RR 95 %-KI = [1,0299; 3,4091]; p = 0,0444). Von schweren UE berichteten 5/164 Patienten (3,0 %) der Prednison-Gruppe und 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe.

67/164 Patienten (40,9 %) der Prednison-Gruppe und 69/166 Patienten (41,6 %) der Avacopan-Gruppe mussten aufgrund von UE untersucht werden. Davon wurden diese UE bei 43/164 Patienten (26,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 37/166 Patienten (22,3 %) der Avacopan-Gruppe als mild, bei 19/164 Patienten (11,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 26/166 Patienten (15,7 %) der Avacopan-Gruppe als moderat eingestuft. Bei jeweils 5 Patienten (3,0 %) beider Gruppen (5/164 Prednison-Gruppe; 5/166 Avacopan-Gruppe) waren die UE schwer und bei keinem Patienten der Prednison-Gruppe und bei 1/166 Patienten (0,6 %) der Avacopan-Gruppe lebensbedrohlich.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums erlitten 80/164 Patienten (48,8 %) der Prednison-Gruppe und 68/166 Patienten (41,0 %) der Avacopan-Gruppe. 47/164 Patienten (28,7 %) der Prednison-Gruppe und 37/166 Patienten (22,3 %) der Avacopan-Gruppe beschrieben diese als mild, 27/164 Patienten (16,5 %) der Prednison-Gruppe und 27/166 Patienten (16,3 %) der Avacopan-Gruppe als moderat, 4/164 Patienten (2,4 %) der Prednison-Gruppe und 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe als schwer und jeweils 2 Patienten (2/164 Prednison-Gruppe; 2/166 Avacopan-Gruppe) jeder Gruppe (2,1 %) als lebensbedrohlich.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen erlitten insgesamt 62/164 Patienten (37,8 %) der Prednison-Gruppe und 55/166 Patienten (33,1 %) der Avacopan-Gruppe. Bei 39/164 Patienten (23,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 34/166 Patienten (20,5 %) der Avacopan-Gruppe wurden diese als mild, bei 19/164 Patienten (11,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe als moderat und bei 3/164 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe als schwer eingestuft. Bei jeweils einem Patienten (0,6 %) jeder Behandlungsgruppe (1/164 Prednison-Gruppe; 1/166 Avacopan-Gruppe) war das erlebte UE lebensbedrohlich.

Gefäßerkrankungen erlebten insgesamt 48/164 Patienten (29,3 %) der Prednison-Gruppe und 48/166 Patienten (28,9 %) der Avacopan-Gruppe. Bei 29/164 Patienten (17,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 27/166 Patienten (16,3 %) der Avacopan-Gruppe waren diese mild, bei 15/164 Patienten (9,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 17/166 Patienten (10,2 %) der Avacopan-Gruppe moderat und bei 4/164 Patienten (2,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe schwer. Lebensbedrohliche und tödliche UE in der SOC Gefäßerkrankungen erlitt jeweils nur 1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe und kein Patient der Prednison-Gruppe.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden insgesamt bei 54/164 Patienten (32,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 45/166 Patienten (27,1 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Bei 21/164 Patienten (12,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 24/166 Patienten (14,5 %) der Avacopan-Gruppe waren diese UE mild, bei 17/164 Patienten (10,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 17/166 Patienten (10,2 %) der Avacopan-Gruppe moderat, bei 9/164 Patienten (5,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe schwer und bei 7/164 Patienten (4,3 %) der Prednison-Gruppe und bei keinem Patienten der Avacopan-Gruppe lebensbedrohlich. Hier wurden statistisch signifikant (RR = 0,0659; RR 95 %-KI = [0,0038; 1,1439]; p = 0,007) weniger lebensbedrohliche Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in der Avacopan-Gruppe festgestellt als in der Prednison-Gruppe.

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen wurden bei 48/164 Patienten (29,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 37/166 Patienten (22,3 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Milde UE lagen bei 31/164 Patienten (18,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 25/166 Patienten (15,1 %) der Avacopan-Gruppe, moderate bei 15/164 Patienten (9,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/166 Patienten (5,4 %) der Avacopan-Gruppe und schwere bei 2/164 Patienten (2,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe vor.

Psychiatrische Erkrankungen wurden bei 44/164 Patienten (26,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 32/166 Patienten (19,3 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. 31/164 Patienten (18,9 %) der Prednison-Gruppe und 24/166 Patienten (14,5 %) der Avacopan-Gruppe beschrieben diese als mild, 12/164 Patienten (7,3 %) der Prednison-Gruppe und 8/166 Patienten (4,8 %) der Avacopan-Gruppe als moderat. 1/164 Patient (0,6 %) der Prednison-Gruppe und kein Patient der Avacopan-Gruppe erlebte schwere psychiatrische Erkrankungen.

Erkrankungen des Immunsystems erlitten insgesamt 41/164 Patienten (25,0 %) der Prednison-Gruppe und 30/166 Patienten (18,1 %) der Avacopan-Gruppe. Bei 9/164 Patienten (5,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe wurden diese als mild, bei 16/164 Patienten (9,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 15/166 Patienten (9,0 %) der Avacopan-Gruppe als moderat und bei 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/166 Patienten (5,4 %) der Avacopan-Gruppe als schwer beschrieben. Bei 2/164 Patienten (1,2 %) der Prednison-Gruppe und keinem Patienten der Avacopan-Gruppe war das erlebte UE lebensbedrohlich.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden bei insgesamt 28/164 Patienten (17,1 %) der Prednison-Gruppe und 27/166 Patienten (16,3 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Hier waren die diagnostizierten UE bei 12/164 Patienten (7,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/166 Patienten (4,2 %) der Avacopan-Gruppe mild, bei 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 15/166 Patienten (9,0 %) der Avacopan-Gruppe moderat und bei jeweils 5 Patienten (3,0 %) jeder Behandlungsgruppe (5/164 Prednison-Gruppe; 5/166 Avacopan-Gruppe) schwer.

UE der SOC Herzerkrankungen erlebten insgesamt 21/164 Patienten (12,8 %) der Prednison-Gruppe und 26/166 Patienten (15,6 %) der Avacopan-Gruppe. Bei 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe wurden davon milde, bei 7/164 Patienten (4,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 13/166 Patienten (7,8 %) der Avacopan-Gruppe moderate, bei keinem Patienten der Prednison-Gruppe und bei 1/166 Patienten (0,6 %) der Avacopan-Gruppe schwere und bei 2/164 Patienten (1,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/166 Patienten (0,6 %) der Avacopan-Gruppe lebensbedrohliche UE festgestellt. Ein Patient (0,6 %) der Prednison-Gruppe und kein Patient der Avacopan-Gruppe verstarb.

Augenerkrankungen wurden insgesamt statistisch signifikant ($RR = 0,5792$; $RR\ 95\ \text{-KI} = [0,3735; 0,8982]$; $p = 0,0142$) weniger in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe erlebt. Hier wurde bei 43/164 Patienten (26,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 25/166 Patienten (15,1 %) der Avacopan-Gruppe von einem UE dieser SOC berichtet. Mild waren davon UE bei 38/164 Patienten (23,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe. Hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Avacopans ebenfalls statistisch signifikant ($RR = 0,4234$; $RR\ 95\ \text{-KI} = [0,248; 0,7229]$; $p = 0,001$). Des Weiteren erlebten 3/164 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe und 9/166 Patienten (5,4 %) der Avacopan-Gruppe moderate und 2/164 Patienten (1,2%) der Prednison-Gruppe und kein Patient der Avacopan-Gruppe schwere Augenerkrankungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths erfuhren 16/164 Patienten (9,8 %) der Prednison-Gruppe und 20/166 Patienten (12,0 %) der Avacopan-Gruppe. Bei 13/164 Patienten (7,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe wurden diese als mild und bei 3/164 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe als moderat eingestuft.

Leber- und Gallenerkrankungen traten insgesamt bei 3/164 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe und 10/166 Patienten (6,0 %) der Avacopan-Gruppe auf. Jeweils bei 2 Patienten (1,2 %) beider Behandlungsarme (2/164 Prednison-Gruppe; 2/166 Avacopan-Gruppe) wurden die erlebten UE als mild beschrieben. Bei keinem Patienten der Prednison-Gruppe und 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe wurde von moderaten UE berichtet und ebenfalls keinem Patienten der Prednison-Gruppe und 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe von schweren UE. Lebendbedrohliche UE erlebte 1/164 Patient (0,6 %) der Prednison-Gruppe und kein Patient der Avacopan-Gruppe.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) erlebten insgesamt 16/164 Patienten (9,8 %) der Prednison-Gruppe und 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe. Dabei wurden statistisch signifikant ($RR = 0,3892$; $RR\ 95\ \%-KI = [0,1612; 0,9399]$; $p = 0,0282$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe diagnostiziert. Davon wurden bei 9/164 Patienten (5,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe die UE als mild, bei 6/164 Patienten (3,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe als moderat, bei 1/164 Patient (0,6 %) der Prednison-Gruppe und keinem Patienten der Avacopan-Gruppe als schwer und bei keinem Patienten der Prednison-Gruppe und bei 1/166 Patienten (0,6 %) der Avacopan-Gruppe als lebensbedrohlich eingestuft.

22/164 Patienten (13,4 %) der Prednison-Gruppe und 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe litten an endokrinen Erkrankungen. Das waren statistisch signifikant ($RR = 0,2415$; $RR\ 95\ \%-KI = [0,0975; 0,5982]$; $p = 0,0005$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Bei 17/164 Patienten (10,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe wurden die UE als mild beschrieben. Hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Avacopans ebenfalls statistisch signifikant ($RR = 0,2541$; $RR\ 95\ \%-KI = [0,0922; 0,6998]$; $p = 0,0031$). Des Weiteren wurden die UE bei 4/164 Patienten (2,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe als moderat und bei 1/164 Patient (0,6 %) der Prednison-Gruppe und bei keinem Patienten der Avacopan-Gruppe als schwer eingeordnet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-107: Auflistung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison^a (N = 164)	Avacopan^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse	74 (45,1)	70 (42,2)	0,8875 [0,575; 1,3697]	0,9349 [0,7324; 1,1935]	-0,0295 [-0,1426; 0,0835]	0,6571
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (15,2)	22 (13,3)	0,8518 [0,4616; 1,5721]	0,8718 [0,516; 1,4727]	-0,0199 [-0,1014; 0,0616]	0,639
Erkrankungen des Immunsystems	21 (12,8)	14 (8,4)	0,6346 [0,3139; 1,283]	0,6663 [0,3548; 1,2514]	-0,0437 [-0,1161; 0,0287]	0,2148
Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper- positive Vaskulitis	20 (12,2)	12 (7,2)	-	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (6,7)	8 (4,8)	0,7158 [0,287; 1,7853]	0,7303 [0,309; 1,7257]	-0,0189 [-0,0752; 0,0375]	0,4886
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (7,3)	7 (4,2)	0,5737 [0,2259; 1,457]	0,5928 [0,2461; 1,4281]	-0,031 [-0,0873; 0,0253]	0,2469
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (5,5)	4 (2,4)	0,4533 [0,1445; 1,4215]	0,468 [0,1557; 1,407]	-0,0308 [-0,0788; 0,0172]	0,169
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (6,7)	3 (1,8)	0,2857 [0,0846; 0,9645]	0,3007 [0,0927; 0,9756]	-0,049 [-0,0984; 0,0004]	0,0307
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.						

In sind die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten, aufgelistet. Insgesamt erlitten 74/164 Patienten (45,1 %) der Prednison-Gruppe und 70/166 Patienten (42,2 %) der Avacopan-Gruppe SUE.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden bei 25/164 Patienten (15,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 22/166 Patienten (13,3 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. In der SOC Erkrankungen des Immunsystems wurden SUE bei 21/164 Patienten (12,8 %) der Prednison-Gruppe bei 14/166 Patienten (8,4 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Innerhalb dieser SOC wurden 20/164 Patienten (12,2 %) der Prednison-Gruppe und 12/166 Patienten (7,2 %) der Avacopan-Gruppe mit anti-neutrophiler zytoplasmatischer Antikörper-positiver Vaskulitis berichtet. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 8/166 Patienten (4,8 %) der Avacopan-Gruppe auf. 12/164 Patienten (7,3 %) der Prednison-Gruppe und 7/166 Patienten (4,2 %) der Avacopan-Gruppe erlebten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und 9/164 Patienten (5,5 %) der Prednison-Gruppe und 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden bei 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe SUE gemeldet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war hier zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant (RR = 0,3007; RR 95 %-KI = [0,0927; 0,9756]; p = 0,0307).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-108: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die zum Abbruch der ADVOCATE-Studie führten

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse	28 (17,1)	27 (16,3)	0,9442 [0,5315; 1,6772]	0,9533 [0,5913; 1,5369]	-0,0081 [-0,0946; 0,0784]	0,8832
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	5 (3,0)	7,4814 [1,2822; 43,6521] ^b	10,8679 [0,6058; 194,9689]	0,0301 [-0,0019; 0,0622]	0,0606
abnormale Leberfunktion	0 (0,0)	3 (1,8)	-	-	-	-
Hepatitis	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Hepatitis cholestatisch	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Hepatozelluläre Verletzung	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Erkrankungen des Immunsystems	8 (4,9)	5 (3,0)	0,627 [0,2098; 1,874]	0,6393 [0,2236; 1,8281]	-0,0187 [-0,0667; 0,0294]	0,4123
Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis	8 (4,9)	4 (2,4)	-	-	-	-
Medikamentenüberempfindlichkeit	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (3,0)	4 (2,4)	0,8031 [0,2267; 2,8449]	0,8084 [0,237; 2,7574]	-0,0064 [-0,0476; 0,0348]	0,7494
latente Tuberkulose-Infektion	0 (0,0)	2 (1,2)	-	-	-	-
Bindehautentzündung/ Konjunktivitis	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Sepsis	1 (0,6)	1 (0,6)	-	-	-	-
Pilzinfektion	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Infektiöser Pleuraerguss	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Kehlkopfentzündung	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Cytomegalievirus-Pneumonie	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Tracheitis	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Untersuchungen	2 (1,2)	4 (2,4)	1,8 [0,3778; 8,5766]	1,7784 [0,3847; 8,2207]	0,0119 [-0,0229; 0,0467]	0,6847
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Hepatische Enzyme erhöht	2 (1,2)	1 (0,6)	-	-	-	-
Leberfunktionstest erhöht	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Reduzierte Anzahl weißer Blutkörperchen	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (3,7)	2 (1,2)	0,3706 [0,0848; 1,6196]	0,38 [0,0898; 1,6081]	-0,0245 [-0,0638; 0,0147]	0,1724
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Anämie	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Leukopenie	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Lymphopenie	3 (1,8)	0 (0,0)	-	-	-	-
Thrombozytopenie	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-	-	-
Herzerkrankungen	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9878 [0,1689; 5,7786]	0,988 [0,1735; 5,6275]	-0,0001 [-0,0298; 0,0295]	1
Angina pectoris	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Tachykardie	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Akuter Herzinfarkt	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	2 (1,2)	1,932 [0,1996; 18,7032] ^b	1,6466 [0,22; 12,3232]	0,006 [-0,0205; 0,0324]	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Akute Nierenverletzung	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Dysurie	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Glomerulonephritis	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (1,8)	2 (1,2)	0,7013 [0,1364; 3,6059]	0,7057 [0,1413; 3,5257]	-0,0062 [-0,0387; 0,0262]	0,6837
Angioödem	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Arzneimittlexantheme	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Urtikaria (Nesselallergie)	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Purpura	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Allgemeiner Hautausschlag	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Hautgeschwür	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898] ^b	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216
Übelkeit	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Erbrechen	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Enterokolitis	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Dünndarmblutung	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517] ^b	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1
Pyrexie	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517] ^b	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1
Hyperglykämie	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,6)	1 (0,6)	0,9879 [0,0615; 15,8619] ^b	0,988 [0,1038; 9,4009]	-0,0001 [-0,0229; 0,0227]	1
Arthralgie	1 (0,6)	1 (0,6)	-	-	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517] ^b	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1
Kopfschmerzen	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Gefäßkrankungen	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517] ^b	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1
Granulomatose mit Polyangiitis	0 (0,0)	1 (0,6)	-	-	-	-
Augenerkrankungen	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383] ^b	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497
Retinale Vaskulitis	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Skleritis	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	2 (1,2)	0 (0,0)	0,1329 [0,0083; 2,1335] ^b	0,1976 [0,0096; 4,0844]	-0,0122 [-0,0351; 0,0107]	0,2462
Angst	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Delirium	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Schwere Depression	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383] ^b	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497
Bluthusten	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-	-	-

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter	Prednison^a	Avacopan^a	OR	RR	RD	p-Wert
UE nach Systemorganklasse	(N = 164)	(N = 166)	[95 % KI]	[95 % KI]	[95 % KI]	
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden. ^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)						

In Tabelle 4-108 sind die unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt, die zum Abbruch der ADVOCATE-Studie führten. Insgesamt führten UE bei 28/164 Patienten (17,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 27/166 Patienten (16,3 %) der Avacopan-Gruppe zum Abbruch der ADVOCATE-Studie.

Innerhalb der SOC Leber- und Gallenerkrankungen wurde die Studie bei keinem Patienten der Prednison-Gruppe und 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe durch ein UE abgebrochen. Davon erlitten 3/166 Patienten (1,8 %) abnormale Leberfunktionen und jeweils 1/166 Patient (0,6 %) Hepatitis, Hepatitis cholestatisch und hepatozelluläre Verletzungen.

Erkrankungen des Immunsystems führten bei 8/164 Patienten (4,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe zum Therapieabbruch. 8/164 Patienten (4,9 %) der Prednison-Gruppe und 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe erlebten dabei eine anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis. 1/164 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe berichtete von einer Medikamentenunverträglichkeit.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden bei 5/164 Patienten (3,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe als Grund zur Beendigung der Therapie genannt. In der Prednison-Gruppe wurde dabei jeweils 1/164 Patient mit Sepsis, Pilzinfektion, infektiösen Pleuraerguss, Kehlkopfentzündung, Cytomegalievirus-Pneumonie und Tracheitis gemeldet. In der Avacopan-Gruppe wurden 2/166 Patienten (1,2 %) mit latenter Tuberkulose-Infektion und jeweils ein 1/166 Patient (0,6 %) mit Bindehautentzündung/Konjunktivitis, Pneumonie und Sepsis berichtet.

Durch ein UE in der SOC Untersuchungen brachen 2/164 Patienten (1,2 %) der Prednison-Gruppe und 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe die Therapie ab. In der Prednison-Gruppe hatten davon 2/164 Patienten (1,2 %) erhöhte hepatische Enzyme und in der Avacopan-Gruppe jeweils 1/166 Patient (0,6 %) erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, erhöhte hepatische Enzyme, erhöhten Leberfunktionstest und eine reduzierte Anzahl weißer Blutzellen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems führten bei 6/164 Patienten (3,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe zum Abbruch der Therapie. In der Prednison-Gruppe erlitten davon jeweils 1/164 Patient (0,6 %) Anämie und Leukopenie, 3/164 Patienten (1,8 %) Lymphopenie und 2/164 Patienten (1,2 %) Thrombozytopenie. In der Avacopan-Gruppe wurde jeweils 1/166 Patient (0,6 %) mit febrile Neutropenie und Neutropenie gemeldet.

Herzerkrankungen waren bei jeweils 2 Patienten (1,2 %) beider Behandlungsarme (2/164 Prednison-Gruppe; 2/166 Patienten Avacopan-Gruppe) der Grund zur Beendigung der Therapie. 2/164 Patienten (1,2 %) Prednison-Gruppe erlebten dabei einen Herzinfarkt und jeweils 1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe Angina pectoris bzw. Tachykardie.

Aufgrund von Erkrankungen der Nieren und Harnwege mussten 1/164 Patient (0,6 %) der Prednison-Gruppe und 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe die Therapie abbrechen.

1/164 Patient (0,6 %) Prednison-Gruppe berichtete von Glomerulonephritis und jeweils 1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe von akuten Nierenverletzungen bzw. Dysurie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes führten bei 3/164 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/166 Patienten (1,2 %) der Avacopan-Gruppe zu einem Therapieabbruch. Davon wurde bei jeweils 1/164 Patient (0,6 %) Prednison-Gruppe Purpura, allgemeiner Hautausschlag bzw. ein Hautgeschwür diagnostiziert und bei jeweils 1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe Angioödem, Arzneimittlexantheme bzw. Urtikaria (Nesselallergie).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 2/164 Patienten (1,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe auf und führten zum Therapieabbruch. Jeweils 1/164 Patient (0,6 %) Prednison-Gruppe erlebte Enterokolitis bzw. Dünndarmblutungen. Übelkeit bzw. Erbrechen war in der Avacopan-Gruppe jeweils bei 1/166 Patient (0,6 %) der Grund.

1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe beendete die Studie wegen allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Hier war Pyrexie der Grund des Abbruchs.

Ebenfalls 1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe erlitt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, die wegen Hyperglykämie zum Therapieabbruch führten.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurden bei jeweils einem Patienten beider Behandlungsgruppen diagnostiziert und führten zur vorzeitigen Beendigung der Therapie. Dabei berichteten 1/164 Patient (0,6 %) der Prednison-Gruppe und 1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe von Arthralgie.

Erkrankungen des Nervensystems wurde bei 1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Die erlittenen Kopfschmerzen führten hier zum Therapieabbruch.

In der SOC Gefäßerkrankungen wurden bei 1/166 Patient (0,6 %) der Avacopan-Gruppe Granulomatose mit Polyangiitis gemeldet, was zum Therapieabbruch führte.

Augenerkrankungen wurden von 1/164 Patient (0,6 %) Prednison-Gruppe erlebt, der aufgrund von retinaler Vaskulitis und Skleritis die Therapie beendete.

Psychiatrische Erkrankungen führten bei 2/164 Patienten (1,2 %) Prednison-Gruppe zum Abbruch. Dabei wurde bei jeweils 1/164 Patient (0,6 %) von Angst, Delirium bzw. schweren Depressionen berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums erlitt 1/164 Patient (0,6 %) Prednison-Gruppe. Hier wurde Bluthusten als Grund für die vorzeitige Beendigung der Behandlung diagnostiziert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Tabelle 4-109: Auflistung Therapie-assoziiertes schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten

Parameter UE nach Systemorganklasse	Prednison ^a (N = 164)	Avacopan ^a (N = 166)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	25 (15,2)	20 (12,0)	0,7655 [0,4094; 1,4315]	0,7943 [0,4629; 1,363]	-0,032 [-0,112; 0,0481]	0,4259
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	24 (14,6)	11 (6,6)	0,4241 [0,203; 0,8861]	0,4637 [0,2381; 0,9032]	-0,0801 [-0,1522; -0,008]	0,0203
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	12 (7,3)	6 (3,6)	0,4941 [0,1867; 1,3077]	0,5138 [0,2041; 1,293]	-0,037 [-0,092; 0,018]	0,1535
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	11 (6,7)	3 (1,8)	0,2857 [0,0846; 0,9645]	0,3007 [0,0927; 0,9756]	-0,049 [-0,0984; 0,0004]	0,0307
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.						

In Tabelle 4-109 sind die Therapie-assoziierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) nach SOC aufgelistet, die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten. Insgesamt standen SUE bei 25/164 Patienten (15,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 20/166 Patienten (12,0 %) der Avacopan-Gruppe im möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo und bei 24/164 Patienten (14,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe vermutlich in Verbindung mit Prednison/Placebo. Hier waren statistisch signifikant (RR = 0,4637; RR 95 %-KI = [0,2381; 0,9032]; p = 0,0203) weniger SUE bei Patienten der Avacopan-Gruppe als bei Patienten der Prednison-Gruppe mit der Prednison/Placebo-Therapie assoziiert.

Innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen litten 12/164 Patienten (7,3 %) der Prednison-Gruppe und 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe an SUE im kausalen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo. Prednison/Placebo war der Grund eines SUE bei 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war hier zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant (RR = 0,3007; RR 95 %-KI = [0,0927; 0,9756]; p = 0,0307).

CLEAR-Studie

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-110: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der CLEAR-Studie

Gruppe	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A	B	C	A	B	C
	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Unerwünschte Ereignisse	21 (91,3)	19 (86,4)	21 (95,5)	21 (91,3)	21 (95,5)	21 (95,5)
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan	8 (34,8)	7 (31,8)	11 (50,0)	10 (43,5)	7 (31,8)	12 (54,5)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	13 (56,5)	11 (50,0)	8 (36,4)	14 (60,9)	11 (50,0)	10 (45,5)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	9 (39,1)	10 (45,5)	10 (45,5)	9 (39,1)	11 (50,0)	11 (50,0)
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	0	0	0	5 (21,7)	3 (13,6)	1 (4,5)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (4,3)	1 (4,5)	3 (13,6)	1 (4,3)	1 (4,5)	3 (13,6)
Schweregrad UEs						
Mild	10 (43,5)	10 (45,5)	10 (45,5)	9 (39,1)	6 (27,3)	8 (36,4)
Moderat	9 (39,1)	7 (31,8)	9 (40,9)	10 (43,5)	11 (50,0)	10 (45,5)
Schwerwiegend	2 (8,7)	2 (9,1)	2 (9,1)	2 (8,7)	4 (18,2)	3 (13,6)

Lebensbedrohlich	0	0	0	0	0	0
Tod	0	0	0	0	0	0
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4 (17,4)	3 (13,6)	8 (36,4)	5 (21,7)	8 (36,4)	10 (45,5)
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan	1 (4,3)	0	2 (9,1)	1 (4,3)	0	2 (9,1)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoide	1 (4,3)	0	1 (4,5)	1 (4,3)	1 (4,5)	1 (4,5)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	0	2 (9,1)	1 (4,3)	0	2 (9,1)
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	0	0	0	1 (4,3)	1 (4,5)	0
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0	0	0	0	0	1 (4,5)
<p>N: Anzahl der Patienten der Sicherheitspopulation; n: Anzahl der Patienten, bei denen ein UE eingetreten war ^a Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg) Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg) Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo</p>						

In der Tabelle 4-110 ist eine Gesamtschau der unerwünschten Ereignisse (UE), die während der CLEAR-Studie eintraten, aufgeführt. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C beschrieben.

In der Gruppe A, in der die Patienten Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison bekamen, sind bei 21/23 Patienten (91,3 %) UE bis Tag 85 beobachtet worden. In der Gruppe B, in der die Patienten Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, waren bei 19/22 Patienten (86,4 %) UE eingetreten. 21/22 Patienten (95,5 %) der Gruppe C, die Avacopan und Prednison-Placebo verabreicht bekommen haben, erlebten ein UE. Somit waren unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison die geringste Anzahl UE beobachtet worden.

In der Gruppe A war bis Tag 85 bei 8/23 Patienten (34,8 %) ein möglicher Zusammenhang mit Avacopan berichtet worden. In der Gruppe B betraf dies 7/22 Patienten (31,8 %) und in der Gruppe C 11/22 Patienten (50 %). Bei 13/23 Patienten (56,5 %) der Gruppe A wurde ein möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden berichtet. In der Gruppe B wurde dieser mögliche Zusammenhang bei 11/22 Patienten (50 %) und in der Gruppe C bei 8/22 Patienten (36,4 %) dokumentiert. Ein möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid trat bei 9/23 Patienten (39,1 %) der Gruppe A sowie bei jeweils 10/22 Patienten (45,5 %) der Gruppe B und

C ein. Mit Azathioprin wurde in der Studienphase bis Tag 85 kein möglicher Zusammenhang berichtet. Ein möglicher Zusammenhang mit Rituximab kam bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A, bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B und bei 3/22 Patienten (13,6 %) der Gruppe C vor.

In der Studienphase waren die meisten gemeldeten UE mild oder moderat. Milde UE betrafen in allen Gruppen jeweils 10 Patienten (Gruppe A 10/23 Patienten bzw. 43,5 % und in den Gruppen B und C jeweils 10/22 Patienten bzw. 45,5 %). Moderate UE wurden bei 9/23 Patienten (39,1 %) der Gruppe A, bei 7/22 Patienten (31,8 %) der Gruppe B und bei 9/22 Patienten (40,9 %) der Gruppe C berichtet. Schwerwiegende UE wurden in jeder Behandlungsgruppe bei 2 Patienten dokumentiert (Gruppe A: 2/23 Patienten bzw. 8,7 %, Gruppe B und C: 2/22 Patienten bzw. 9,1 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren bis Tag 85 bei 4/23 Patienten (17,4 %) der Gruppe A, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten, eingetreten. In der Gruppe B, in der die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison behandelt wurden, kamen bei 3/22 Patienten (13,6 %) SUE vor. Die meisten SUE wurden bei der Gruppe C, die Avacopan und Prednison-Placebo erhielten, gemeldet und betrafen insgesamt 8/22 Patienten (36,4 %). In der Gruppe A wurde bei jeweils 1/23 Patienten (4,3 %) ein möglicher Zusammenhang mit Avacopan, Glukokortikoiden bzw. Cyclophosphamid berichtet. In der Gruppe C wurde ein möglicher Zusammenhang mit Avacopan und Cyclophosphamid bei jeweils 2/22 Patienten (9,1 %) sowie ein möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden bei 1/22 Patienten (4,5 %) gemeldet. In der Gruppe A wurde kein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentiert.

Bis Tag 169 blieb die Anzahl der mit einem UE betroffenen Patienten über die Gruppen weitestgehend konstant. Entsprechend der geänderten Studienmedikation waren mehr UE mit möglichem Zusammenhang mit Cyclophosphamid, Azathioprin und Rituximab berichtet worden. Die Ereignisse waren mehr moderat als mild. Außerdem waren mehr SUE eingetreten, denen ebenfalls ein möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid, Azathioprin und Rituximab zugesprochen wurde.

Lebensbedrohliche UE waren in der CLEAR-Studie nicht eingetreten. Kein Patient war in der Studie verstorben. Zwischen den verschiedenen Gruppen war die Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten, vergleichbar. Somit weist Avacopan ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie die anderen Studienmedikationen auf.

Tabelle 4-111: Auflistung unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die bei mindestens 5 % der Patienten der CLEAR-Studie auftraten

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A	B	C	A	B	C
	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Unerwünschte Ereignisse	21 (91,3)	19 (86,4)	21 (95,5)	21 (91,3)	21 (95,5)	21 (95,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (43,5)	11 (50,0)	11 (50,0)	12 (52,2)	12 (54,5)	12 (54,5)
Übelkeit	6 (26,1)	6 (27,3)	4 (18,2)	6 (26,1)	7 (31,8)	5 (22,7)
Erbrechen	0 (0,0)	4 (18,2)	4 (18,2)	1 (4,3)	4 (18,2)	5 (22,7)
Verstopfung	4 (17,4)	3 (13,6)	2 (9,1)	5 (21,7)	3 (13,6)	2 (9,1)
Durchfall	1 (4,3)	3 (13,6)	1 (4,5)	3 (13,0)	3 (13,6)	3 (13,6)
Schmerzen im Oberbauch	2 (8,7)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (8,7)	1 (4,5)	2 (9,1)
Verdauungsstörungen	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	2 (8,7)	2 (9,1)	1 (4,5)
Bauchbeschwerden	1 (4,3)	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (4,3)	2 (9,1)	0 (0,0)
Bauchschmerzen	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1)	10 (45,5)	12 (54,4)	11 (47,8)	14 (63,6)	12 (54,5)
Nasopharyngitis	3 (13,0)	3 (13,6)	4 (18,2)	5 (21,7)	4 (18,2)	5 (22,7)
Atemwegsinfektion	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)	0 (0,0)	2 (9,1)	2 (9,1)
Rhinitis	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (9,1)	1 (4,3)	2 (9,1)	2 (9,1)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,5)	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,5)
Bronchitis	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,3)	0 (0,0)	2 (9,1)
Lippenherpes	1 (4,3)	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,3)	0 (0,0)	3 (13,6)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)	0 (0,0)
Virusinfektion	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (39,1)	4 (18,2)	9 (40,9)	11 (47,8)	9 (40,9)	11 (50,0)
Athralgie	1 (4,3)	1 (4,5)	3 (13,6)	2 (8,7)	3 (13,6)	5 (22,7)
Muskelkrämpfe	5 (21,7)	1 (4,5)	1 (4,5)	5 (21,7)	1 (4,5)	1 (4,5)
Nackenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)
Rückenschmerzen	3 (13,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	5 (21,7)	1 (4,5)	1 (4,5)
Muskuloskelettale Brustschmerzen	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,5)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)
Schmerzen in den Extremitäten	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (30,4)	7 (31,8)	6 (27,3)	9 (39,1)	10 (45,5)	7 (31,8)
Husten	2 (8,7)	2 (9,1)	2 (9,1)	2 (8,7)	3 (13,6)	2 (9,1)
Nasenbluten	2 (8,7)	2 (9,1)	2 (9,1)	2 (8,7)	4 (18,2)	3 (13,6)
Kurzatmigkeit	2 (8,7)	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (8,7)	2 (9,1)	0 (0,0)
Untersuchungen	10 (43,5)	4 (18,2)	8 (36,4)	11 (47,8)	5 (22,7)	9 (40,9)
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (9,1)	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (9,1)
Blutkreatinin erhöht	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)
Abnormes Atemgeräusch	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	1 (4,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (43,5)	5 (22,7)	7 (31,8)	11 (47,8)	6 (27,3)	10 (45,5)
Purpura	1 (4,3)	0 (0,0)	3 (13,6)	1 (4,3)	0 (0,0)	3 (13,6)
Ausschlag	1 (4,3)	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,3)	1 (4,5)	3 (13,6)
Hyperhidrose	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)
Hautrötung	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)	5 (22,7)	7 (31,8)	5 (21,7)	6 (27,3)	8 (36,4)
Bluthochdruck	2 (8,7)	2 (9,1)	5 (22,7)	2 (8,7)	2 (9,1)	6 (27,3)
Vaskulitis	1 (4,3)	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (8,7)	3 (13,6)	2 (9,1)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	2 (8,7)	1 (4,5)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (34,8)	4 (18,2)	7 (31,8)	9 (39,1)	4 (18,2)	10 (45,5)
Schüttelfrost	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (4,5)	3 (13,6)
Erschöpfung	3 (13,0)	0 (0,0)	3 (13,9)	3 (13,0)	0 (0,0)	4 (18,2)
Periphere Schwellung	4 (17,4)	1 (4,5)	2 (9,1)	5 (21,7)	1 (4,5)	2 (9,1)
Asthenie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)
Fieber (Pyrexie)	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	3 (13,0)	0 (0,0)	2 (9,1)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)	6 (27,3)	4 (18,2)	7 (30,4)	7 (31,8)	4 (18,2)
Kopfschmerzen	2 (8,7)	2 (9,1)	4 (18,2)	3 (13,0)	3 (13,6)	4 (18,2)
Lähmungserscheinungen	2 (8,7)	3 (13,6)	1 (4,5)	3 (13,0)	3 (13,6)	1 (4,5)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)
Schwindel	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zittern	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (17,4)	5 (22,7)	4 (18,2)	4 (17,4)	7 (31,8)	4 (18,2)
Nykturie	1 (4,3)	3 (13,6)	0 (0,0)	1 (4,3)	3 (13,6)	0 (0,0)
Renale Vaskulitis	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,7)	4 (18,2)	3 (13,6)	4 (17,4)	6 (27,3)	4 (18,2)
Verminderter Appetit	0 (0,0)	2 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,6)	0 (0,0)
Hypercholesterinämie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,3)	0 (0,0)	2 (9,1)
Erkrankungen des Auges	1 (4,3)	3 (13,6)	1 (4,5)	3 (13,0)	4 (18,2)	4 (18,2)
Kardiale Erkrankungen	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (8,7)	1 (4,5)	3 (13,6)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (26,1)	2 (9,1)	1 (4,5)	7 (30,4)	5 (22,7)	1 (4,5)
Schlaflosigkeit	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,3)	2 (9,1)	1 (4,5)
Angstzustände	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (9,1)
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	4 (17,4)	1 (4,5)	0 (0,0)
Anämie	2 (8,7)	1 (4,5)	0 (0,0)	2 (8,7)	1 (4,5)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	3 (13,0)	0 (0,0)	3 (13,6)
Hormonelle Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)
N: Anzahl der Patienten der Sicherheitspopulation; n: Anzahl der Patienten, bei denen ein UE eingetreten war						
^a Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.						
Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)						
Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)						
Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo						

In der Tabelle 4-111 sind die unerwünschten Ereignisse (UE), die in der CLEAR-Studie auftraten, nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C beschrieben.

Während der Studienphase bis Tag 85 traten bei 21/23 Patienten (91,3 %) der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, UE auf. Bei 19/22 Patienten (86,4 %) der Gruppe B, die Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, wurden UE berichtet. In der Gruppe C, in der Avacopan und Prednison-Placebo verabreicht wurde, traten bei 21/22 Patienten (95,5 %) UE ein.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes betrafen 10/23 Patienten (43,5 %) der Gruppe A, wobei am häufigsten Übelkeit (6/23 Patienten bzw. 26,1 %) und Verstopfung (4/23 Patienten bzw. 17,4 %) berichtet wurden. In den Gruppen B und C traten jeweils bei 11/20 Patienten (50 %) in dieser SOC UE in Form von Übelkeit (Gruppe B: 6/22 Patienten bzw. 27,3 %; Gruppe C: 4/22 Patienten bzw. 18,2 %) gefolgt von Erbrechen bei jeweils 4/22 Patienten (18,2 %) auf. Insgesamt sind die gemeldeten UE in dieser SOC zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden bei 9/23 Patienten (39,1 %) der Gruppe A, bei 10/22 Patienten (45,5 %) der Gruppe B und bei 12/22 Patienten (54,4 %) der Gruppe C dokumentiert. Somit wurden mehr UE dieser SOC unter der Behandlung mit Avacopan beobachtet. In allen drei Behandlungsarmen wurde am häufigsten Nasopharyngitis berichtet, und zwar bei 3/23 Patienten (13 %) der Gruppe A, bei 3/22 Patienten (13,6 %) der Gruppe B und bei 4/22 Patienten (18,2 %) der Gruppe C. 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe B erlebten eine virale Infektion der oberen Atemwege. Bei jeweils 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe C wurden eine Rhinitis, eine Bronchitis bzw. Lippenherpes gemeldet.

Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen kamen bei 9/23 Patienten (39,1 %) der Gruppe A, bei 4/22 Patienten (18,2 %) der Gruppe B und bei 9/22 Patienten (40,9 %) der Gruppe C vor. Somit waren in der Gruppe B, in der die Patienten Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, die wenigsten UE dieser SOC eingetreten. 5/23 Patienten (21,7 %) der Gruppe A berichteten von Muskelkrämpfen und 3/23 Patienten (13 %) von Rückenschmerzen. In der Gruppe C wurde am häufigsten eine Athralgie (3/22 Patienten bzw. 13,6 %) und Nackenschmerzen (2/22 Patienten bzw. 9,1 %) gemeldet. In der Gruppe B waren stets weniger als 5 % der Patienten von einer bevorzugten Bezeichnung betroffen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden bei 7/23 Patienten (30,4 %) der Gruppe A, bei 7/22 Patienten (31,8 %) der Gruppe B und bei 6/22 Patienten (27,3 %) der Gruppe C beobachtet. Jeweils 2/23 Patienten (8,7 %) der Gruppe A bzw. 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppen B bzw. C erlebten einen Husten, Nasenbluten und mit Ausnahme der Gruppe C eine Kurzatmigkeit. Damit waren die gemeldeten UE zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Bei 10/23 Patienten (43,5 %) der Gruppe A, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten, wurden Untersuchungen gemeldet, die primär wegen erhöhtem Blutkreatinin (bei 2/23 Patienten bzw. 8,7 %) durchgeführt wurden. Unter der Behandlung mit Avacopan wurden weniger Untersuchungen berichtet. In der Gruppe B war dies bei 4/22 Patienten (18,2 %) und in der Gruppe C bei 8/22 Patienten (36,4 %) der Fall.

Auch von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes waren mehr Patienten der Gruppe A betroffen, und zwar 10/23 Patienten (43,5 %). 2/23 Patienten (8,7 %) bekamen eine Hyperhidrose bzw. eine Hautrötung. 7/22 Patienten (31,8 %) der Gruppe C erlebten ein UE dieser SOC; am häufigsten eine Purpura (3/22 Patienten bzw. 13,6 %) und einen Ausschlag (2/22 Patienten bzw. 9,1 %). Unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison kamen insgesamt bei 5/22 Patienten (22,7 %) UE dieser SOC vor, wobei die Anzahl der Patienten bei jeder bevorzugten Bezeichnung unter 5 % lag.

Gefäßerkrankungen wurden vermehrt unter der Behandlung mit Avacopan beobachtet, und zwar bei 7/22 Patienten (31,8 %) der Gruppe C und bei 5/22 Patienten (22,7 %) der Gruppe C. Unter Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison (Gruppe A) traten während der Studienphase bis Tag 85 bei 4/23 Patienten (17,4 %) Gefäßerkrankungen auf. Bei allen drei Behandlungsgruppen wiederum wurde am meisten Bluthochdruck gemeldet (Gruppe A: 2/23 Patienten bzw. 8,7 %; Gruppe B: 2/22 Patienten bzw. 9,1 %; Gruppe C: 5/22 Patienten bzw. 22,7 %).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden bei 8/23 Patienten (34,8 %) der Gruppe A, bei 4/22 Patienten (18,2 %) der Gruppe B und bei 7/22 Patienten (31,8 %) der Gruppe C gemeldet. In der Gruppe A erlebten die Patienten am häufigsten eine periphere Schwellung (4/23 Patienten bzw. 17,4 %) oder sie waren erschöpft (3/23 Patienten bzw. 13 %). In der Gruppe C wurde bei 3/22 Patienten (13,9 %) eine Erschöpfung, bei jeweils 2/22 Patienten (9,1 %) Schüttelfrost bzw. eine periphere Schwellung berichtet. Unter Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (Gruppe A), in der der Anteil der UE in dieser SOC im Vergleich zu den anderen Behandlungsarmen am geringsten war, waren stets weniger als 5 % der Patienten von einer bevorzugten Bezeichnung betroffen.

Erkrankungen des Nervensystems betrafen 6/23 Patienten (26,1 %) der Gruppe A, 6/22 Patienten (27,3 %) der Gruppe B und 4/22 Patienten (18,2 %) der Gruppe C. Jeweils 2/23 Patienten (8,7 %) der Gruppe A litten unter Kopfschmerzen, Lähmungserscheinungen, Schwindel und Zittern. In der Gruppe A kam am häufigsten eine Lähmungserscheinung vor, und zwar bei 3/22 Patienten (13,6 %). 4/22 Patienten (18,2 %) der Gruppe C hatten Kopfschmerzen.

Der Anteil der UE in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege war zwischen den drei Behandlungsarmen vergleichbar. In der Gruppe A waren dies 4/23 Patienten (17,4 %), die primär von einer renalen Vaskulitis betroffen waren (2/23 Patienten bzw. 8,7 %) und in der Gruppe B waren dies 5/22 Patienten (22,7 %), von denen 3/22 Patienten (13,6 %) eine Nykturie erlebten. In der Gruppe C wurden bei 4/22 Patienten (18,2 %) UE in dieser SOC gemeldet, wobei keine bevorzugte Bezeichnung bei mehr als 5 % eingetreten war.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten unter der Behandlung mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison (Gruppe A) in der Studienphase bis Tag 85 am wenigsten auf und betrafen insgesamt 2/23 Patienten (8,7 %). 4/22 Patienten (18,2 %) der Gruppe B erlebten in dieser SOC ein UE, am häufigsten berichteten die Patienten von einem verminderten Appetit (2/22 Patienten bzw. 9,1 %). In der Gruppe C wurden bei 3/22 Patienten (13,6 %) UE dieser SOC gemeldet, wobei am häufigsten eine Hypercholesterinämie vorlag (bei 2/22 Patienten bzw. 9,1 %).

Psychiatrische Erkrankungen kamen bei 6/23 Patienten (26,1 %) der Gruppe A vor, die sich am häufigsten als Angstzustände äußerten (2/23 Patienten bzw. 8,7 %). In der Gruppe B wurden bei 2/22 Patienten (9,1 %) und in der Gruppe C bei 1/22 Patienten (4,5 %) UE in dieser SOC gemeldet.

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems wurden bei 3/23 Patienten (13 %) der Gruppe A berichtet, die primär unter eine Anämie litten (2/23 Patienten bzw. 8,7 %). In der Gruppe B wurde bei 1/22 Patienten (4,5 %) eine Anämie gemeldet. In der Gruppe C waren keine Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems während der Studienphase bis Tag 85 eingetreten.

Bei allen weiteren Systemorganklassen lag der Anteil der Patienten, die einer bevorzugten Bezeichnung zugeordnet wurden, unter 5 %. 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A, 3/22 Patienten (13,6 %) der Gruppe B und 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe C erlebten UE in der SOC Erkrankungen des Auges. Kardiale Erkrankungen wurden bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A, bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B und bei 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe C gemeldet. Erkrankungen des Ohres kamen in der Gruppe A während der Studienphase nicht vor, aber betrafen jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B und C. Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust wurden bei 2/23 Patienten (8,7 %) der Gruppe A und jeweils bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppen B und C berichtet. Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen waren bei 2/23 Patienten (8,7 %) der Gruppe A ein, bei keinem Patienten der Gruppe B und bei 1/22 Patienten (4,5 %) eingetreten. Hormonelle Erkrankungen kamen nur bei 2/23 Patienten (8,7 %) der Gruppe A vor und wurden in den anderen Behandlungsarmen nicht beobachtet.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass in vielen Systemorganklassen die Anzahl der gemeldeten UE zwischen den verschiedenen Behandlungsarmen numerisch betrachtet vergleichbar war. Hierzu zählen die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Nervensystems sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege. In den SOC Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen, Untersuchungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems war der Anteil der Patienten, die ein UE erlebten, unter der Behandlung mit Avacopan-Placebo und Prednison (Gruppe A) höher als unter der Behandlung mit Avacopan (Gruppe B und C). Unter der Behandlung mit Avacopan wiederum waren mehr UE in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Gefäßerkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen eingetreten. Da in den übrigen SOC der Anteil der von den UE betroffenen Patienten gering war, lässt sich

keine klare Schlussfolgerung ableiten. In der Nachbeobachtungsphase bis Tag 169 ist der Anteil der aufgelisteten UE stabil geblieben bzw. angestiegen.

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Tabelle 4-112: Auftreten Therapie-assoziiertes unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen bei Patienten der CLEAR-Studie

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A	B	C	A	B	C
	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Unerwünschte Ereignisse	21 (91,3)	19 (86,4)	21 (95,5)	21 (91,3)	21 (95,5)	21 (95,5)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	8 (34,8)	7 (31,8)	11 (50,0)	10 (43,5)	7 (31,8)	12 (54,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	13 (56,5)	12 (54,5)	10 (45,5)	11 (47,8)	14 (63,6)	9 (40,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (43,5)	11 (50,0)	11 (50,0)	12 (52,2)	12 (54,5)	12 (54,5)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (13,0)	4 (18,2)	2 (9,1)	3 (13,0)	4 (18,2)	2 (9,1)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	7 (30,4)	7 (31,8)	9 (40,9)	9 (39,1)	8 (36,4)	10 (45,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1)	10 (45,5)	12 (54,5)	11 (47,8)	14 (63,6)	12 (54,5)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (13,0)	3 (13,6)	2 (9,1)	4 (17,4)	3 (13,6)	2 (9,1)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	7 (31,8)	10 (45,5)	7 (30,4)	11 (50,0)	10 (45,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (39,1)	4 (18,2)	9 (40,9)	11 (47,8)	9 (40,9)	11 (50,0)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,3)	0 (0,0)	3 (13,6)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	8 (34,8)	4 (18,2)	7 (31,8)	10 (43,5)	9 (40,9)	8 (36,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (30,4)	7 (31,8)	6 (27,3)	9 (39,1)	10 (45,5)	7 (31,8)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	7 (31,8)	6 (27,3)	8 (34,8)	10 (45,5)	7 (31,8)
Untersuchungen	10 (43,5)	4 (18,2)	8 (36,4)	11 (47,8)	5 (22,7)	9 (40,9)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	0 (0,0)	3 (13,6)	1 (4,3)	1 (4,5)	3 (13,6)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	9 (39,1)	4 (18,2)	5 (22,7)	10 (43,5)	4 (18,2)	6 (27,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (43,5)	5 (22,7)	7 (31,8)	11 (47,8)	6 (27,3)	10 (45,5)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	0 (0,0)	3 (13,6)	1 (4,3)	0 (0,0)	4 (18,2)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	9 (39,1)	5 (22,7)	4 (18,2)	10 (43,5)	6 (27,3)	6 (27,3)
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)	5 (22,7)	7 (31,8)	5 (21,7)	6 (27,3)	8 (36,4)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,3)	3 (13,6)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	4 (17,4)	2 (9,1)	6 (27,3)	4 (17,4)	3 (13,6)	7 (31,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (34,8)	4 (18,2)	7 (31,8)	9 (39,1)	4 (18,2)	10 (45,5)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	1 (4,5)	3 (13,6)	2 (8,7)	1 (4,5)	3 (13,6)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	3 (13,6)	4 (18,2)	7 (30,4)	3 (13,6)	7 (31,8)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)	6 (27,3)	4 (18,2)	7 (30,4)	7 (31,8)	4 (18,2)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	3 (13,6)	2 (9,1)	0 (0,0)	3 (13,6)	2 (9,1)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	3 (13,6)	2 (9,1)	7 (30,4)	4 (18,2)	2 (9,1)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (17,4)	5 (22,7)	4 (18,2)	4 (17,4)	7 (31,8)	4 (18,2)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (13,0)	5 (22,7)	3 (13,6)	3 (13,0)	7 (31,8)	3 (13,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,7)	4 (18,2)	3 (13,6)	4 (17,4)	6 (27,3)	4 (18,2)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	2 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	2 (9,1)	3 (13,6)	4 (17,4)	4 (18,2)	4 (18,2)
Erkrankungen des Auges	1 (4,3)	3 (13,6)	1 (4,5)	3 (13,0)	4 (18,2)	4 (18,2)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (4,5)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	2 (9,1)	1 (4,5)	2 (8,7)	3 (13,6)	4 (18,2)
Kardiale Erkrankungen	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (8,7)	1 (4,5)	3 (13,6)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (8,7)	1 (4,5)	3 (13,6)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (26,1)	2 (9,1)	1 (4,5)	7 (30,4)	5 (22,7)	1 (4,5)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	1 (4,5)	1 (4,5)	7 (30,4)	4 (18,2)	1 (4,5)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (9,1)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	4 (17,4)	1 (4,5)	0 (0,0)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (13,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	4 (17,4)	1 (4,5)	0 (0,0)
Hormonelle Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	3 (13,0)	0 (0,0)	3 (13,6)
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	3 (13,0)	0 (0,0)	3 (13,6)
N: Anzahl der Patienten der Sicherheitspopulation; n: Anzahl der Patienten, bei denen ein UE eingetreten war; UE: unerwünschtes Ereignis						
^a Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.						
Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)						
Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)						
Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo						

In der Tabelle 4-112 sind die unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen der CLEAR-Studie eingetreten waren, hinsichtlich ihrer Kausalität zur Studienmedikation aufgeführt. Die UE wurden dabei den Systemorganklassen zugeordnet, die bereits im vorherigen Abschnitt unter der Tabelle 4-111 beschrieben worden sind. Im Folgenden liegt der Fokus auf der Beschreibung der UE, die während der Studienphase bis Tag 85 einen möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation hatten. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C aufgeführt.

Von den während der Studienphase bis Tag 85 aufgetretenen UE wird bei 8/23 Patienten (34,8 %) der Gruppe A, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten, ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation berichtet. Geringer fiel der Anteil unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (Gruppe B) aus und betraf 7/22 Patienten (31,8 %). In der Gruppe C, in der die Patienten mit Avacopan und Prednison-Placebo behandelt wurden, standen bei 11/22 Patienten (50 %) die beobachteten UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation, was somit im Vergleich zu den anderen Behandlungsarmen den größten Anteil bedeutete.

Von den gemeldeten UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 3/23 Patienten (13 %) der Gruppe A ein Zusammenhang mit der Studienmedikation berichtet, was sich bei allen Patienten als Übelkeit zeigte. In der Gruppe B wurden bei 4/22 Patienten (18,2 %) ein Zusammenhang berichtet. Hierbei erlebte jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) Verstopfung, Durchfall, Schmerzen im Oberbauch bzw. Bauschmerzen. 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe C erlebten ein UE, dass auf die Studienmedikation zurückgeführt wurde. Dabei handelte es sich bei jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) um Verstopfung bzw. Schmerzen im Oberbauch.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren bei 3/23 Patienten (13 %) der Gruppe A mit der Therapie assoziiert worden. Jeweils 1/23 Patienten (4,3 %) litten unter einer Herpes Virusinfektion, oralem Herpes bzw. einer Pneumonie. In der Gruppe B wurde bei 3/22 Patienten (13,6 %) das eingetretene UE mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht. Es kam bei jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) zu einer Rhinitis, zu einer oralen Candidiasis bzw. zu einer vulvovaginalen mykotischen Infektion. Eine Candidiasis und oraler Herpes, die bei jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) beobachtet wurden, zählten zu den UE, die bei insgesamt 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe C auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden.

Bei den beobachteten Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen gab es einen möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A, der unter einer Athralgie litt. In der Gruppe C waren bei 2/22 Patienten (9,1 %) die berichteten UE mit der Therapie assoziiert worden. Hierbei handelte es sich bei jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) um eine Myalgie bzw. Schmerzen in den Extremitäten. In der Gruppe B gab es unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison keine UE dieser SOC, die auf die Therapie zurückgeführt wurden.

Nur 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A, der mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurde, erlebte ein UE in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, nämlich Husten, was vermutlich durch die Studienmedikation hervorgerufen worden war. In den Behandlungsarmen mit Avacopan (Gruppe B und C) waren alle beobachteten UE dieser SOC nicht von der Studienmedikation verursacht worden.

Eine Untersuchung aufgrund einer erhöhten Anzahl weißer Blutkörperchen musste bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A durchgeführt werden, was wahrscheinlich von der Studienmedikation herrührte. In der Gruppe C gab es bei 3/22 Patienten (13,6 %) Untersuchungen, die im möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Bei jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) hatte sich die Alanin-Aminotransferase, die alkalische Phosphatase im Blut bzw. die Anzahl der Eosinophilen erhöht. Unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (Gruppe B) war kein UE in der SOC Untersuchungen auf die Therapie zurückzuführen.

Die UE, die in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes gemeldet wurden, wurden bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A möglicherweise von der Studienmedikation hervorgerufen. Der Patient litt unter Akne. In der Gruppe B gab es keine UE dieser SOC, die auf die Therapie zurückgeführt wurden, während in der Gruppe C 3/22 Patienten (13,6 %) davon betroffen waren. Jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) erlebte ein Arzneimittelexanthem, einen Hautausschlag bzw. einen juckenden Hautausschlag.

Die beobachteten UE der SOC Gefäßerkrankungen waren bei der Gruppe A wahrscheinlich nicht von der Therapie mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison abhängig. In der Gruppe B, in der die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison behandelt wurden, waren sie bei 3/22 Patienten (13,6 %) vermutlich durch die Therapie bedingt worden. Jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) berichteten von Bluthochdruck, einer tiefen Venenthrombose bzw. von Hitzewallungen. 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe C erlebte ein Therapie-assoziiertes UE in Form von Hitzewallungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden bei 2/23 Patienten (8,7 %) der Gruppe A auf die Studienmedikation zurückgeführt. Hierbei litt jeweils 1/23 Patienten (4,3 %) an Fatigue bzw. an einer peripheren Schwellung. 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B berichtete ebenfalls von einer peripheren Schwellung, die vermutlich durch die Therapie mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison bedingt war. In der Gruppe C wurden bei 3/22 Patienten (13,6 %) UE gemeldet, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Therapie standen. Dazu zählten bei jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) Schüttelfrost, eine Änderung der Körpertemperatur und eine Pyrexie.

Die beobachteten Erkrankungen des Nervensystems waren wahrscheinlich nicht auf die Therapie mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison zurückzuführen (Gruppe A), jedoch bestand vermutlich ein Zusammenhang mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (Gruppe B) bzw. Prednison-Placebo (Gruppe C). In der Gruppe B waren 3/22 Patienten (13,6 %) betroffen, dabei erlebten 2/22 Patienten (9,1 %) eine Parästhesie und 1/22 Patienten (4,5 %) ein Restless Leg Syndrom. 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe C litten an einer

Erkrankung des Nervensystems, was vermutlich durch die Therapie bedingt war. 2/22 Patienten (9,1 %) berichteten von Kopfschmerzen und 1/22 Patienten (4,5 %) von einer Parästhesie.

Erkrankungen der Niere und Harnwege waren vermutlich bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A in Form einer Nykturie und bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe C in Form einer Nierenfunktionsstörung von der jeweiligen Studienmedikation abhängig. In der Gruppe B wurden keine UE dieser SOC auf die Behandlung zurückgeführt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden nur bei 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe B mit der Therapie in Verbindung gebracht, die einen verminderten Appetit angaben. Auch die gemeldeten UE in der SOC Erkrankungen des Auges waren nur in der Gruppe B unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison mit der Therapie assoziiert worden. 1/22 Patienten (4,5 %) litt unter Kurzsichtigkeit. Ebenso wurden nur in der Gruppe B psychiatrische Erkrankungen sowie Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht. 1/22 Patienten (4,5 %) berichteten von einer Nervosität bzw. von Tinnitus.

In den SOC kardiale Erkrankungen, Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust, Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems sowie hormonelle Erkrankungen war kein einziges UE während der Studienphase bis Tag 85 mit der jeweilig verwendeten Studienmedikation assoziiert worden.

Tabelle 4-113: Unerwünschte Ereignisse durch Glukokortikoide nach Systemorganklassen bei Patienten der CLEAR-Studie

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A	B	C	A	B	C
	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Alle unerwünschten Ereignisse	21 (91,3)	19 (86,4)	21 (95,5)	21 (91,3)	21 (95,5)	21 (95,5)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	13 (56,5)	11 (50,0)	8 (36,4)	14 (60,9)	11 (50,0)	10 (45,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	8 (34,8)	8 (36,4)	13 (59,1)	7 (30,4)	10 (45,5)	11 (50,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	10 (43,5)	11 (50,0)	11 (50,0)	12 (52,2)	12 (54,5)	12 (54,5)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	4 (18,2)	1 (4,5)	2 (8,7)	5 (22,7)	1 (4,5)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A	B	C	A	B	C
	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	8 (34,8)	7 (31,8)	10 (45,5)	10 (43,5)	7 (31,8)	11 (50,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1)	10 (45,5)	12 (54,5)	11 (47,8)	14 (63,6)	12 (54,5)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	3 (13,0)	4 (18,2)	3 (13,6)	7 (30,4)	5 (22,7)	4 (18,2)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	6 (26,1)	6 (27,3)	9 (40,9)	4 (17,4)	9 (40,9)	8 (36,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (39,1)	4 (18,2)	9 (40,9)	11 (47,8)	9 (40,9)	11 (50,0)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (8,7)	3 (13,6)	3 (13,6)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	7 (30,4)	3 (13,6)	8 (36,4)	9 (39,1)	6 (27,3)	8 (36,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (30,4)	7 (31,8)	6 (27,3)	9 (39,1)	10 (45,5)	7 (31,8)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	3 (13,6)	0 (0,0)	1 (4,3)	3 (13,6)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	6 (26,1)	4 (18,2)	6 (27,3)	8 (34,8)	7 (31,8)	7 (31,8)
Untersuchungen	10 (43,5)	4 (18,2)	8 (36,4)	11 (47,8)	5 (22,7)	9 (40,9)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (17,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (17,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	6 (26,1)	4 (18,2)	8 (36,4)	7 (30,4)	5 (22,7)	9 (40,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (43,5)	5 (22,7)	7 (31,8)	11 (47,8)	6 (27,3)	10 (45,5)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A	B	C	A	B	C
	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (17,4)	1 (4,5)	1 (4,5)	5 (21,7)	1 (4,5)	3 (13,6)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	6 (26,1)	4 (18,2)	6 (27,3)	6 (26,1)	5 (22,7)	7 (31,8)
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)	5 (22,7)	7 (31,8)	5 (21,7)	6 (27,3)	8 (36,4)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	3 (13,6)	1 (4,5)	2 (8,7)	3 (13,6)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	2 (9,1)	6 (27,3)	3 (13,0)	3 (13,6)	7 (31,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (34,8)	4 (18,2)	7 (31,8)	9 (39,1)	4 (18,2)	10 (45,5)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	1 (4,5)	1 (4,5)	1 (4,3)	1 (4,5)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	7 (30,4)	3 (13,6)	6 (27,3)	8 (34,8)	3 (13,6)	9 (40,9)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)	6 (27,3)	4 (18,2)	7 (30,4)	7 (31,8)	4 (18,2)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	3 (13,0)	1 (4,5)	2 (9,1)	3 (13,0)	1 (4,5)	2 (9,1)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	3 (13,0)	5 (22,7)	2 (9,1)	4 (17,4)	6 (27,3)	2 (9,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (17,4)	5 (22,7)	4 (18,2)	4 (17,4)	7 (31,8)	4 (18,2)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (17,4)	4 (18,2)	3 (13,6)	4 (17,4)	6 (27,3)	3 (13,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,7)	4 (18,2)	3 (13,6)	4 (17,4)	6 (27,3)	4 (18,2)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A	B	C	A	B	C
	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (9,1)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	3 (13,6)	1 (4,5)	4 (17,4)	5 (22,7)	2 (9,1)
Erkrankungen des Auges	1 (4,3)	3 (13,6)	1 (4,5)	3 (13,0)	4 (18,2)	4 (18,2)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (4,5)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,5)	2 (8,7)	3 (13,6)	3 (13,6)
Kardiale Erkrankungen	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (8,7)	1 (4,5)	3 (13,6)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (8,7)	1 (4,5)	3 (13,6)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (26,1)	2 (9,1)	1 (4,5)	7 (30,4)	5 (22,7)	1 (4,5)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	2 (9,1)	1 (4,5)	3 (13,0)	2 (9,1)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (17,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (17,4)	3 (13,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (9,1)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A	B	C	A	B	C
	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	4 (17,4)	1 (4,5)	0 (0,0)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	0 (0,0)	3 (13,0)	1 (4,5)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	3 (13,0)	0 (0,0)	3 (13,6)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	3 (13,0)	0 (0,0)	3 (13,6)
Hormonelle Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

N: Anzahl der Patienten der Sicherheitspopulation; n: Anzahl der Patienten, bei denen ein UE eingetreten war;
UE: unerwünschtes Ereignis

^a Tag 169 befindet sich in der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie, in der die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A	B	C	A	B	C
	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)	(N = 23)	(N = 22)	(N = 22)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
vom behandelnden Arzt entschieden.						
Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)						
Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)						
Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo						

In der Tabelle 4-113 sind die unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen der CLEAR-Studie eingetreten waren, hinsichtlich der Kausalität mit Glukokortikoiden aufgeführt. Die UE wurden dabei den Systemorganklassen zugeordnet, die bereits im vorherigen Abschnitt unter der Tabelle 4-111 beschrieben worden sind. Im Folgenden liegt der Fokus auf der Beschreibung der UE, die während der Studienphase bis Tag 85 einen möglichen Zusammenhang mit Glukokortikoiden hatten. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C aufgeführt. Neben der Vergabe von Prednison als Studienmedikation konnten nicht-studienbegleitende Glukokortikoide verabreicht werden, wenn sich der Gesundheitszustand der Patienten verschlechterte (Tabelle 4-62). Diese Vergabe wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

Von allen gemeldeten UE waren bei 13/23 Patienten (56,5 %) der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, die Ereignisse vermutlich von Glukokortikoiden abhängig. Unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison (Gruppe B) fiel der Anteil der UE, die auf Glukokortikoide zurückgeführt wurden, geringer aus und betraf 11/22 Patienten (50 %). Am niedrigsten war die Anzahl der betroffenen Patienten mit 8/22 Patienten (36,4 %) in der Gruppe C, die entsprechend des Studiendesigns nur Avacopan und Prednison-Placebo erhielten, sodass diese UE auf die Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden zurückzuführen ist.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, denen ein möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden zugesprochen wurde, waren bei 2/23 Patienten (8,7 %) der Gruppe A, bei 4/22 Patienten (18,2 %) der Gruppe B und bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe C berichtet worden. Bei Infektionen und parasitären Erkrankungen war dies bei 3/23 Patienten (13 %) der Gruppe A, bei 4/22 Patienten (18,2 %) der Gruppe B und bei 3/22 Patienten (13,6 %) der Gruppe C der Fall. Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen, die im möglichen Zusammenhang mit Glukokortikoiden stehen, wurden bei 2/23 Patienten (8,7 %) der Gruppe A und bei jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppen B und C gemeldet. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A, bei 3/22 Patienten (13,6 %) der Gruppe B und bei keinem Patienten der Gruppe C auf Glukokortikoide zurückgeführt. Untersuchungen fanden aufgrund von Glukokortikoiden nur bei 4/23 Patienten (17,4 %) der Gruppe A statt. 4/23 Patienten (17,4 %)

der Gruppe A litten an Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, was vermutlich durch Glukokortikoide hervorgerufen worden war. In den Gruppen B und C waren nur jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) davon betroffen. Gefäßerkrankungen wurden bei 2/23 Patienten (8,7 %) der Gruppe A, bei 3/22 Patienten (13,6 %) der Gruppe B und bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe C vermutlich auf die Verabreichung von Glukokortikoiden zurückgeführt. Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort kamen bei jeweils einem Patienten jedes Behandlungsarms im möglichen Zusammenhang mit Glukokortikoiden vor (Gruppe A: 1/23 Patienten bzw. 4,3 %; Gruppe B und C: 1/22 Patienten bzw. 4,5 %). Bei 3/23 Patienten (13 %) der Gruppe A, bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B und bei 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe C standen Erkrankungen des Nervensystem im möglichen Zusammenhang mit Glukokortikoiden. Ein möglicher Zusammenhang wurde in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege nur bei jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppen B und C berichtet. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B und bei 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe C auf Glukokortikoide zurückgeführt. Erkrankungen des Auges, die mit Glukokortikoiden assoziiert wurden, wurden bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A und bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B berichtet. Psychiatrische Erkrankungen wurden vermutlich bei 2/23 Patienten (8,7 %) der Gruppe A, bei 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe B und bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe C durch Glukokortikoide hervorgerufen. Erkrankungen des Ohres und Labyrinths wurden bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B mit Glukokortikoiden assoziiert. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie hormonelle Erkrankungen, die möglicherweise von Glukokortikoiden bedingt waren, wurden bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A berichtet. UE in den SOC kardiale Erkrankungen, Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen standen während der Studienphase bis Tag 85 Gruppenübergreifend wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit Glukokortikoiden.

Tabelle 4-114: Unerwünschte Ereignisse durch Cyclophosphamid nach Systemorganklassen bei Patienten der CLEAR-Studie

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A	B	C	A	B	C
	(N = 23) n (%)	(N = 22) n (%)	(N = 22) n (%)	(N = 23) n (%)	(N = 22) n (%)	(N = 22) n (%)
Unerwünschte Ereignisse	21 (91,3)	19 (86,4)	21 (95,5)	21 (91,3)	21 (95,5)	21 (95,5)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	9 (39,1)	10 (45,5)	10 (45,5)	9 (39,1)	11 (50,0)	11 (50,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	12 (52,2)	9 (40,9)	11 (50,0)	12 (52,2)	10 (45,5)	10 (45,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (43,5)	11 (50,0)	11 (50,0)	12 (52,2)	12 (54,5)	12 (54,5)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	7 (31,8)	3 (13,6)	4 (17,4)	7 (31,8)	4 (18,2)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	6 (26,1)	4 (18,2)	8 (36,4)	8 (34,8)	5 (22,7)	8 (36,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1)	10 (45,5)	12 (54,5)	11 (47,8)	14 (63,6)	12 (54,5)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	2 (9,1)	3 (13,6)	4 (17,4)	3 (13,6)	3 (13,6)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	7 (30,4)	8 (36,4)	9 (40,9)	7 (30,4)	11 (50,0)	9 (40,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (39,1)	4 (18,2)	9 (40,9)	11 (47,8)	9 (40,9)	11 (50,0)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,3)	0 (0,0)	3 (13,6)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	8 (34,8)	4 (18,2)	8 (36,4)	10 (43,5)	9 (40,9)	8 (36,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (30,4)	7 (31,8)	6 (27,3)	9 (39,1)	10 (45,5)	7 (31,8)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	7 (30,4)	6 (27,3)	6 (27,3)	9 (39,1)	9 (40,9)	7 (31,8)
Untersuchungen	10 (43,5)	4 (18,2)	8 (36,4)	11 (47,8)	5 (22,7)	9 (40,9)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	3 (13,0)	0 (0,0)	2 (9,1)	3 (13,0)	0 (0,0)	3 (13,6)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	7 (30,4)	4 (18,2)	6 (27,3)	8 (34,8)	5 (22,7)	6 (27,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (43,5)	5 (22,7)	7 (31,8)	11 (47,8)	6 (27,3)	10 (45,5)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	0 (0,0)	3 (13,6)	1 (4,3)	0 (0,0)	5 (22,7)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	9 (39,1)	5 (22,7)	4 (18,2)	10 (43,5)	6 (27,3)	5 (22,7)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)	5 (22,7)	7 (31,8)	5 (21,7)	6 (27,3)	8 (36,4)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	5 (22,7)	6 (27,3)	4 (17,4)	6 (27,3)	7 (31,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (34,8)	4 (18,2)	7 (31,8)	9 (39,1)	4 (18,2)	10 (45,5)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	1 (4,5)	3 (13,6)	4 (17,4)	1 (4,5)	3 (13,6)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	3 (13,6)	4 (18,2)	5 (21,7)	3 (13,6)	7 (31,8)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)	6 (27,3)	4 (18,2)	7 (30,4)	7 (31,8)	4 (18,2)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (8,7)	1 (4,5)	2 (9,1)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	5 (21,7)	5 (22,7)	2 (9,1)	5 (21,7)	6 (27,3)	2 (9,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (17,4)	5 (22,7)	4 (18,2)	4 (17,4)	7 (31,8)	4 (18,2)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	5 (22,7)	3 (13,6)	4 (17,4)	6 (27,3)	3 (13,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,7)	4 (18,2)	3 (13,6)	4 (17,4)	6 (27,3)	4 (18,2)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	3 (13,6)	3 (13,6)	4 (17,4)	5 (22,7)	4 (18,2)
Erkrankungen des Auges	1 (4,3)	3 (13,6)	1 (4,5)	3 (13,0)	4 (18,2)	4 (18,2)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	2 (9,1)	1 (4,5)	3 (13,0)	3 (13,6)	4 (18,2)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)
Kardiale Erkrankungen	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (8,7)	1 (4,5)	3 (13,6)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (8,7)	1 (4,5)	3 (13,6)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (26,1)	2 (9,1)	1 (4,5)	7 (30,4)	5 (22,7)	1 (4,5)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	6 (26,1)	2 (9,1)	1 (4,5)	7 (30,4)	5 (22,7)	1 (4,5)
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (4,5)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	4 (17,4)	1 (4,5)	0 (0,0)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	1 (4,5)	0 (0,0)	3 (13,0)	1 (4,5)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	3 (13,0)	0 (0,0)	3 (13,6)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	3 (13,0)	0 (0,0)	3 (13,6)
Hormonelle Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (4,5)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (9,1)
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)
N: Patientenzahl der Sicherheitspopulation, n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; SOC: Systemorganklasse						
^a In der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie erhielten die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan- Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.						
Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)						
Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)						
Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo						

In der Tabelle 4-114 sind die unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen der CLEAR-Studie eingetreten waren, hinsichtlich der Kausalität mit Cyclophosphamid aufgeführt. Die UE wurden dabei den Systemorganklassen zugeordnet, die bereits im vorherigen Abschnitt unter der Tabelle 4-111 beschrieben worden sind. Im Folgenden liegt der Fokus auf der Beschreibung der UE, die während der Studienphase bis Tag 85 einen möglichen Zusammenhang mit Cyclophosphamid hatten. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C aufgeführt. Cyclophosphamid wurde über die gesamte Studienphase den Patienten aller Gruppen verabreicht.

In der Studienphase bis Tag 85 erlebten 9/23 Patienten (39,1 %) der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, ein UE, das vermutlich auf Cyclophosphamid zurückzuführen war. In den Gruppen B und C, in denen die Patienten mit Avacopan und niedrig dosiertes Prednison bzw. Avacopan und Prednison-Placebo erhielten, war dies bei jeweils 10/22 Patienten (45,5 %) der Fall.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 4/23 Patienten (17,4 %) der Gruppe A, bei 7/22 Patienten (31,8 %) der Gruppe B und bei 3/22 Patienten (13,6 %) der Gruppe mit Cyclophosphamid assoziiert. 2/23 Patienten (8,7 %) der Gruppe A, 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe B und 3/22 Patienten (13,6 %) der Gruppe C erlebten vermutlich ein UE aufgrund der

Einnahme von Cyclophosphamid in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen wurden bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A und bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe C wahrscheinlich auf Cyclophosphamid zurückgeführt, während kein assoziiertes Ereignis bei der Gruppe B aufgetreten war. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums waren nur bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B, nicht aber in den Gruppen A und C, mit Cyclophosphamid assoziiert gewesen. Ein möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid wurde in der SOC Untersuchungen bei 3/23 Patienten (13 %) der Gruppe A und bei 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe C berichtet. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A und bei 3/22 Patienten (13,6 %) der Gruppe C mit Cyclophosphamid in Verbindung gebracht. Bei den Gefäßerkrankungen wurde nur bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe C ein UE möglicherweise auf Cyclophosphamid zurückgeführt. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, die im möglichen Zusammenhang mit Cyclophosphamid standen, wurden bei 4/23 Patienten (17,4 %) der Gruppe A, bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B und bei 3/22 Patienten (13,6 %) der Gruppe C berichtet. Erkrankungen des Nervensystems wurden bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A, bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B und bei 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe mit Cyclophosphamid assoziiert. Ein möglicher Zusammenhang wurde in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege nur bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe C gemeldet. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Auges sowie Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust wurden bei 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B vermutlich auf Cyclophosphamid zurückgeführt. Bei 1/23 Patienten (4,3 %) der Gruppe A wurde ein Zusammenhang mit Cyclophosphamid bei einem UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vermutet.

Kardiale Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, hormonelle Erkrankungen sowie Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths standen wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit Cyclophosphamid.

Tabelle 4-115: Unerwünschte Ereignisse durch Rituximab nach Systemorganklassen bei Patienten der CLEAR-Studie

Parameter UE nach SOC	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A	B	C	A	B	C
	(N = 13)	(N = 14)	(N = 14)	(N = 13)	(N = 14)	(N = 14)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Unerwünschte Ereignisse	12 (92,3)	12 (85,7)	13 (92,9)	12 (92,3)	13 (92,9)	13 (92,9)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	1 (7,1)	3 (21,4)	1 (7,7)	1 (7,1)	3 (21,4)

Parameter UE nach SOC	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 13)	B (N = 14)	C (N = 14)	A (N = 13)	B (N = 14)	C (N = 14)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	11 (84,6)	11 (78,6)	10 (71,4)	11 (84,6)	12 (85,7)	10 (71,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	8 (61,5)	7 (50,0)	6 (42,9)	9 (69,2)	8 (57,1)	7 (50,0)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	8 (61,5)	7 (50,0)	6 (42,9)	9 (69,2)	8 (57,1)	7 (50,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (38,5)	5 (35,7)	7 (50,0)	6 (46,2)	8 (57,1)	7 (50,0)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	1 (7,1)	2 (14,3)	1 (7,7)	1 (7,1)	2 (14,3)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	4 (30,8)	4 (28,6)	5 (35,7)	5 (38,5)	7 (50,0)	5 (35,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (46,2)	4 (28,6)	6 (42,9)	7 (53,8)	7 (50,0)	6 (42,9)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	6 (46,2)	4 (28,6)	5 (35,7)	7 (53,8)	7 (50,0)	5 (35,7)
Gefäßerkrankungen	4 (30,8)	4 (28,6)	5 (35,7)	4 (30,8)	5 (35,7)	5 (35,7)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	4 (30,8)	4 (28,6)	5 (35,7)	4 (30,8)	5 (35,7)	4 (28,6)
Untersuchungen	6 (46,2)	3 (21,4)	5 (35,7)	7 (53,8)	4 (28,6)	6 (42,9)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	6 (46,2)	3 (21,4)	5 (35,7)	7 (53,8)	4 (28,6)	6 (42,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (53,8)	4 (28,6)	4 (28,6)	8 (61,5)	5 (35,7)	5 (35,7)

Parameter UE nach SOC	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 13)	B (N = 14)	C (N = 14)	A (N = 13)	B (N = 14)	C (N = 14)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	7 (53,8)	4 (28,6)	3 (21,4)	8 (61,5)	5 (35,7)	4 (28,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (53,8)	3 (21,4)	4 (28,6)	8 (61,5)	3 (21,4)	5 (35,7)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	7 (53,8)	3 (21,4)	3 (21,4)	8 (61,5)	3 (21,4)	4 (28,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (15,4)	4 (28,6)	3 (21,4)	4 (30,8)	6 (42,9)	3 (21,4)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	2 (15,4)	4 (28,6)	3 (21,4)	4 (30,8)	6 (42,9)	3 (21,4)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (38,5)	4 (28,6)	3 (21,4)	5 (38,5)	5 (35,7)	3 (21,4)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	5 (38,5)	4 (28,6)	2 (14,3)	5 (38,5)	5 (35,7)	2 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (30,8)	4 (28,6)	3 (21,4)	6 (46,2)	6 (42,9)	4 (28,6)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	3 (23,1)	4 (28,6)	3 (21,4)	5 (38,5)	6 (42,9)	4 (28,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (7,7)	2 (14,3)	3 (21,4)	1 (7,7)	3 (21,4)	3 (21,4)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	2 (14,3)	3 (21,4)	1 (7,7)	3 (21,4)	3 (21,4)

Parameter UE nach SOC	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 13)	B (N = 14)	C (N = 14)	A (N = 13)	B (N = 14)	C (N = 14)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (30,8)	2 (14,3)	1 (7,1)	5 (38,5)	5 (35,7)	1 (7,1)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	4 (30,8)	2 (14,3)	1 (7,1)	5 (38,5)	5 (35,7)	1 (7,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Auges	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (7,7)	1 (7,1)	3 (21,4)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (7,7)	1 (7,1)	3 (21,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (15,4)	1 (7,1)	0 (0,0)	3 (23,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	2 (15,4)	1 (7,1)	0 (0,0)	3 (23,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Kardiale Erkrankungen	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,1)	2 (15,4)	0 (0,0)	1 (7,1)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,1)	2 (15,4)	0 (0,0)	1 (7,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,1)	2 (15,4)	0 (0,0)	3 (21,4)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,1)	2 (15,4)	0 (0,0)	3 (21,4)

Parameter UE nach SOC	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169 ^a)		
	A (N = 13)	B (N = 14)	C (N = 14)	A (N = 13)	B (N = 14)	C (N = 14)
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (15,4)	0 (0,0)	1 (7,1)	2 (15,4)	0 (0,0)	1 (7,1)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	2 (15,4)	0 (0,0)	1 (7,1)	2 (15,4)	0 (0,0)	1 (7,1)
Endokrine Erkrankungen	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasmen (inkl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)
N: Patientenzahl der Sicherheitspopulation, n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; SOC: Systemorganklasse						
^a In der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie erhielten die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan- Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.						
Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)						
Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)						
Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo						

In der Tabelle 4-115 sind die unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen der CLEAR-Studie eingetreten waren, hinsichtlich der Kausalität mit Rituximab aufgeführt. Die UE wurden dabei den Systemorganklassen zugeordnet, die bereits im vorherigen Abschnitt unter der Tabelle 4-111 beschrieben worden sind. Im Folgenden liegt der Fokus auf der Beschreibung der UE, die während der Studienphase bis Tag 85 einen möglichen Zusammenhang mit Rituximab hatten. Rituximab wurde erst in der dritten Studienphase eingesetzt. Aus dem Grund werden keine gepoolten Ergebnisse der gesamten Studie gezeigt, sondern nur die Ergebnisse der Patienten der Gruppen A, B und C, die sich in der dritten Studienphase befanden.

Von den gemeldeten UE wurden bei 1/13 Patienten (7,7 %) der Gruppe A, die Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison erhielten, ein möglicher Zusammenhang mit Rituximab vermutet. Dies war ebenfalls bei 1/14 Patienten (7,1 %) der Gruppe B, die mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison behandelt wurden, der Fall. 3/14 Patienten (21,4 %) der Gruppe C, die Avacopan und Prednison-Placebo verabreicht bekommen hatten, erlebten ein UE, das mit der Vergabe von Rituximab assoziiert wurde.

Bei 1/13 Patienten (7,7 %) der Gruppe A, bei 1/14 Patienten (7,1 %) der Gruppe B und bei 2/14 Patienten (14,3 %) der Gruppe C wurden die gemeldeten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen vermutlich auf Rituximab zurückgeführt. Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems sowie Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths standen bei 1/14 Patienten (7,1 %) der Gruppe C wahrscheinlich mit Rituximab in Verbindung. 1/13 Patienten (7,7 %) der Gruppe A litt an einer Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, die möglicherweise durch Rituximab bedingt war.

Bei allen weiteren UE der verschiedenen SOC wurde kein Zusammenhang mit Rituximab während der Studienphase bis Tag 85 vermutet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-116: Auflistung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die bei mindestens 5 % der Patienten der CLEAR-Studie auftraten

Parameter UE nach Organklasse und bevorzugter Bezeichnung	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169)		
	A	B	C	A	B	C
	(N = 23) n (%)	(N = 22) n (%)	(N = 22) n (%)	(N = 23) n (%)	(N = 23) n (%)	(N = 22) n (%)
Unerwünschte Ereignisse	4 (17,4)	3 (13,6)	8 (36,4)	5 (21,7)	8 (36,4)	10 (45,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (9,1)	1 (4,3)	2 (9,1)	2 (9,1)

Parameter UE nach Organklasse und bevorzugter Bezeichnung	Behandlungsphase (bis Tag 85)			Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase (bis Tag 169)		
	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)	A (N = 23)	B (N = 23)	C (N = 22)
Niereninsuffizienz	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)
Hämaturie	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)
Renale Vaskulitis	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,5)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (9,1)	1 (4,3)	2 (9,1)	3 (13,6)
Vaskulitis	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)	1 (4,3)	2 (9,1)	2 (9,1)
Mikroskopische Polyangitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (4,3)	1 (4,5)	1 (4,5)	1 (4,3)	2 (9,1)	2 (9,1)
Atemwegsinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (9,1)
Fieberhafte Infektion	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)
Lungeninfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)
Pneumonie	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (4,5)	2 (9,1)
erhöhtes CRP	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,5)
Hepatisches Enzym erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)
Pankreasenzyme erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)

N: Patientenzahl der Sicherheitspopulation, n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; SOC: Systemorganklasse

^a In der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie erhielten die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)

Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)

Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo

In der Tabelle 4-116 sind die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), die in der CLEAR-Studie auftraten, nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C beschrieben.

Während der Studienphase bis Tag 85 waren 4/23 Patienten (17,4 %) der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden, SUE gemeldet worden. In der Gruppe B, in der die Patienten Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, erlebten 3/22 Patienten (13,6 %) ein SUE. Der größte Anteil an SUE war in der Gruppe C beobachtet worden, in der Avacopan und Prednison-Placebo verabreicht worden war, und

betrif 8/22 Patienten (36,4 %). In der Nachbeobachtungsphase war die Anzahl der gemeldeten SUE in allen drei Behandlungsarmen weiter angestiegen.

In den SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Gefäßerkrankungen wurden bei 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe C SUE dokumentiert, die sich bei jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) in der einen SOC als Niereninsuffizienz bzw. renale Vaskulitis und in der anderen SOC als Vaskulitis bzw. mikroskopische Polyangitis zeigten. In den beiden anderen Behandlungsgruppen lag die Häufigkeit von SUE in diesen beiden SOC unter 5 %. In der SOC Untersuchungen wurden ebenfalls bei 2/22 Patienten (9,1 %) der Gruppe C, die mit Avacopan und Prednison-Placebo behandelt wurden, SUE aufgeführt. Dabei handelte es sich bei jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) um eine erhöhte Konzentration vom CRP, eine Erhöhung des hepatischen Enzyms bzw. der Pankreasenzyme. In allen weiteren SOC waren keine bzw. weniger als 5 % der Patienten von SUE betroffen gewesen.

Tabelle 4-117: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die zum Abbruch der CLEAR-Studie führten

	A (N = 23)	B (N = 22)	C (N = 22)
	n (%)	n (%)	n (%)
Unerwünschte Ereignisse	2 (8,7)	1 (4,5)	3 (13,6)
Gefäßerkrankungen	1 (4,3)	1 (4,5)	1 (4,5)
Mikroskopische Polyangitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)
Vaskulitis	1 (4,3)	1 (4,5)	0 (0,0)
Untersuchungen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)
Hepatisches Enzym erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)
Pankreasenzyme erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,5)
Niereninsuffizienz	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)
Renale Vaskulitis	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
N: Patientenzahl der Sicherheitspopulation, n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; SOC: Systemorganklasse			
^a In der Nachbeobachtungsphase der CLEAR-Studie erhielten die Patienten kein Avacopan, kein Avacopan-Placebo, kein Prednison und kein Prednison-Placebo erhielten. Sie wurden stattdessen je nach Studienphase und Verträglichkeit mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid oder Rituximab (nur in der Studienphase 3) behandelt. Die Auswahl der Medikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.			
Gruppe A: Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg)			
Gruppe B: Avacopan und geringe Dosis Prednison (20 mg)			
Gruppe C: Avacopan und Prednison-Placebo			

In der Tabelle 4-117 sind die unerwünschten Ereignisse (UE) nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt, die zum Abbruch der CLEAR-Studie führten. Bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse der Studienphasen 1 bis 3 werden die Patienten ihrer Medikation nach zusammengefasst und als Gruppen A, B bzw. C beschrieben.

In der gesamten CLEAR-Studie haben sechs Patienten aufgrund von UE die Studie abgebrochen. Davon stammten 2/23 Patienten (8,7 %) aus der Gruppe A, die mit Avacopan-Placebo und hoch dosiertem Prednison behandelt wurden. Als Ursache wurde bei jeweils 1/23 Patienten (4,3 %) eine Vaskulitis aus der SOC Gefäßerkrankungen bzw. eine renale Vaskulitis aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege angegeben. 1/22 Patienten (4,5 %) der Gruppe B, in der Avacopan und niedrig dosiertes Prednison verabreicht wurde, brach die Studie ebenfalls aufgrund einer Vaskulitis ab. In der Gruppe C, in der die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo erhielten, kam es bei 3/22 Patienten (13,6 %) zu einem Studienabbruch. Als Ursache wurden bei jeweils 1/22 Patienten (4,5 %) eine mikroskopische Polyangitis (SOC Gefäßerkrankungen), eine Erhöhung des hepatischen Enzyms bzw. Pankreasenzyme (SOC Untersuchungen) sowie eine Niereninsuffizienz (SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege) aufgeführt.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der ADVOCATE-Studie war die Anzahl der beobachteten UE zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe miteinander vergleichbar. Insgesamt wurden bei 161/164 Patienten der Prednison-Gruppe (98,2 %) und bei 164/166 (98,8 %) Patienten der Avacopan-Gruppe UE gemeldet. Auch die Anzahl der SUE war mit 74/164 Patienten (45,1 %) der Prednison-Gruppe und mit 70/166 Patienten (42,2 %) der Avacopan-Gruppe zwischen den Gruppen vergleichbar.

Die meisten UE der ADVOCATE-Studie wurden als moderat eingestuft, und zwar bei 68/164 Patienten (41,5 %) der Prednison-Gruppe und leicht vermehrt bei 82/166 Patienten (49,4 %) der Avacopan-Gruppe. Lebensbedrohliche UE und tödliche UE kamen häufiger in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe vor. In der Prednison-Gruppe erlebten 14/164 Patienten (8,5 %) ein lebensbedrohliches UE – in der Avacopan-Gruppe 8/166 Patienten (4,8 %) In der Prednison-Gruppe waren 4/164 Patienten (2,4 %) verstorben, in der Avacopan-Gruppe nur 2/166 Patienten (1,2 %).

Hinsichtlich der Kausalität wird deutlich, dass durch Glukokortikoide häufiger ein Zusammenhang zu UE und SUE vermutet werden kann als durch die übrigen Begleitmedikationen und außerdem zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. Prednison/Placebo hat bei 123/164 Patienten (75,0 %) der Prednison-Gruppe möglicherweise UE hervorgerufen. In der Avacopan-Gruppe hingegen wurde dieser Zusammenhang nur bei 96/166 Patienten (57,8 %) angenommen und fiel somit statistisch signifikant geringer als in der Prednison-Gruppe aus (RR = 0,772; RR 95 %-KI = [0,662; 0,9028]; p = 0,0011). Bei 91/164 Patienten (56,1 %) der Prednison-Gruppe wurden die UE mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden assoziiert. In der Avacopan-

Gruppe waren davon nur 69/166 Patienten (41,6 %) und somit statistisch signifikant weniger Patienten betroffen (RR = 0,7423; RR 95 %-KI = [0,5931; 0,9291]; p = 0,0112). Glukokortikoide im Allgemeinen riefen vermutlich bei 131/164 Patienten (79,9 %) der Prednison-Gruppe UE hervor. In der Avacopan-Gruppe waren es mit 107/166 Patienten (64,5 %) statistisch signifikant weniger Patienten (RR = 0,8077; RR 95 %-KI = [0,7049; 0,9254]; p = 0,0021). Durch Prednison-Placebo wurden vermutlich statistisch signifikant mehr SUE in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe hervorgerufen, und zwar bei 24/164 Patienten (14,6 %) der Prednison-Gruppe bzw. bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe (6,6 %) (RR = 0,4637; RR 95 %-KI = [0,2381; 0,9032]; p = 0,0201). Im Vergleich dazu rief die Vergabe von Avacopan/Placebo in beiden Behandlungsarmen vermutlich vergleichbar viele UE und SUE hervor. Diese Ergebnisse belegen, dass durch Glukokortikoide ein Sicherheitsrisiko für die Patienten besteht, da signifikant mehr UE und SUE eingetreten waren. Die Reduktion der Glukokortikoid-Dosierung in der Avacopan-Gruppe stellt somit einen bedeutsamen Vorteil für die Patienten dar.

In der Gesamtschau der UE auf SOC- und PT-Ebene sind die Ergebnisse zwischen der Prednison-Gruppe und Avacopan-Gruppe weitestgehend vergleichbar, was für ein ähnliches Sicherheitsprofil spricht. Am häufigsten wurden UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (in der Prednison-Gruppe bei 124/164 Patienten (75,6 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 113/166 Patienten (68,1 %)), gefolgt von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (bei 83/164 Patienten (50,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 101/166 Patienten (60,8 %) der Avacopan-Gruppe) gemeldet.

Statistisch signifikante Unterschiede lagen in den SOC Augenerkrankungen, gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) und endokrine Erkrankungen vor. Unter der Therapie Avacopan waren in diesen SOC seltener UE aufgetreten. Unter Augenerkrankungen litten 43/164 Patienten (26,2 %) der Prednison-Gruppe und 25/166 Patienten (15,1 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,5792; RR 95 %-KI = [0,3735; 0,8982]; p = 0,0142). Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden bei 16/164 Patienten (9,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe berichtet (RR = 0,3892; RR 95 %-KI = [0,1612; 0,9399]; p = 0,0282). Endokrine Erkrankungen wurden bei 22/164 Patienten (13,4 %) der Prednison-Gruppe und bei nur 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt (RR = 0,2415; RR 95 %-KI = [0,0975; 0,5982]; p = 0,005).

Auf Prednison/Placebo wurden in der Prednison-Gruppe wahrscheinlich bei 123/164 Patienten (75,0 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 96/166 Patienten (57,8 %) ein UE zurückgeführt. Dieser Behandlungsunterschied war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 0,772; RR 95 %-KI = [0,6602; 0,9028]; p = 0,0011).

In den gesamten SOC lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor, wenn die Sicherheit von Avacopan/Placebo in beiden Behandlungsarmen miteinander verglichen wurden. Daraus ist zu schließen, dass das Sicherheitsprofil von Avacopan mit Avacopan-Placebo vergleichbar ist. Bei Prednison und Prednison-Placebo war dies nicht der Fall. In mehreren Systemorganklassen wurden statistisch signifikant mehr UE in möglichem

Zusammenhang mit Prednison vermutet als mit Prednison-Placebo. Hierzu zählen folgende SOC:

Prednison/Placebo rief bei 37/164 Patienten (22,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 18/166 Patienten (10,8 %) der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant häufiger Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes hervor (RR = 0,4874; RR 95 %-KI = [0,2917; 0,8145]; $p = 0,0049$). Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, die möglicherweise durch Prednison/Placebo bedingt waren, kamen statistisch signifikant häufiger in der Prednison-Gruppe vor, und zwar bei 28/164 Patienten (17,1 %), während in der Avacopan-Gruppe dieser Zusammenhang nur bei 14/166 Patienten (8,4 %) vorlag (RR = 0,5027; RR 95 %-KI = [0,2774; 0,9108]; $p = 0,0209$). Ein möglicher Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen und Prednison/Placebo lag in der Prednison-Gruppe bei 31/164 Patienten (18,9 %) statistisch signifikant häufiger als in der Avacopan-Gruppe bei 12/166 Patienten (7,2 %) vor (RR = 0,3921; RR 95 %-KI = [0,2112; 0,7279]; $p = 0,0018$). Durch Prednison/Placebo waren wahrscheinlich 22/164 Patienten (13,4 %) der Prednison-Gruppe von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems betroffen. In der Avacopan-Gruppe waren es statistisch signifikant weniger Patienten, und zwar 8/166 Patienten (4,8 %) (RR = 0,3732; RR 95 %-KI = [0,1747; 0,7974]; $p = 0,0072$). Im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo wurden in der Prednison-Gruppe bei 12/164 Patienten (7,3 %) endokrine Erkrankungen vermutet. In der Avacopan-Gruppe waren es nur 3/166 Patienten (1,8 %) und somit statistisch signifikant weniger (RR = 0,2766; RR 95 %-KI = [0,0862; 0,8873]; $p = 0,018$).

Insgesamt hatten sich bei 131/164 Patienten (79,9 %) der Prednison-Gruppe und nur bei 107/166 Patienten (64,5 %) der Avacopan-Gruppe UE durch Glukokortikoide ereignet. Somit kamen unter der Therapie mit Avacopan statistisch signifikant weniger UE durch Glukokortikoide vor (RR = 0,8077; RR 95 %-KI = [0,7049; 0,9254]; $p = 0,0021$). Diese Unterschiede zeigten sich in folgenden SOC:

Glukokortikoide riefen statistisch signifikant mehr Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe hervor, und zwar bei 39/164 Patienten (23,8 %) bzw. bei 20/166 Patienten (12,0 %) (RR = 0,5128; RR 95 %-KI = [0,3147; 0,8354]; $p = 0,0062$). Durch die Vergabe von Glukokortikoiden wurden in der Prednison-Gruppe bei 30/164 Patienten (18,3 %) statistisch signifikant mehr Untersuchungen durchgeführt als in der Avacopan-Gruppe, wo dies nur bei 17/166 Patienten (10,2 %) der Fall war (RR = 0,5669; RR 95 %-KI = [0,3281; 0,9794]; $p = 0,041$). Glukokortikoide riefen in der Prednison-Gruppe statistisch signifikant mehr psychiatrische Erkrankungen als in der Avacopan-Gruppe hervor (RR = 0,4725; RR 95 %-KI = [0,2738; 0,8154]; $p = 0,0056$), wobei 34/164 Patienten (20,7 %) der Prednison-Gruppe und nur 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe an psychiatrischen Erkrankungen litten. Bei statistisch signifikant mehr Patienten der Prednison-Gruppe, und zwar 24/164 Patienten (14,6 %), wurden durch Glukokortikoide Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems diagnostiziert (RR = 0,4234; RR 95 %-KI = [0,2124; 0,8443]; $p = 0,0112$). In der Avacopan-Gruppe waren nur 10/166 Patienten (6,0 %) davon betroffen. Glukokortikoide lösten statistisch signifikant mehr Augenerkrankungen in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe aus (RR = 0,4143;

RR 95 %-KI = [0,1701; 1,0091]; $p = 0,0442$), und zwar bei 15/164 Patienten (9,1 %) im Vergleich zu 6/166 Patienten (3,6 %). 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe litten statistisch signifikant häufiger unter endokrinen Erkrankungen, die auf Glukokortikoide zurückgeführt wurden, als 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,3066; RR 95 %-KI = [0,1089; 0,8635]; $p = 0,0157$).

Diese Ergebnisse belegen ein deutlich besseres Sicherheitsprofil von Avacopan als von Prednison. Außerdem wird deutlich, dass die Reduktion der Glukokortikoid-Vergabe, wie sie in der Avacopan-Gruppe durchgeführt wurde, zu statistisch signifikant weniger UE führte.

Bezüglich der UE nach Schweregrad lagen zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede vor. Es wurden mehr moderate Erkrankungen des Nervensystems in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe erlitten, und zwar bei 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 27/166 Patienten (16,3 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 1,8738; RR 95 %-KI = [1,0299; 3,4091]; $p = 0,0444$). Bei 7/164 Patienten (4,3 %) der Prednison-Gruppe und bei keinem Patienten der Avacopan-Gruppe waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems lebensbedrohlich (RR = 0,0659; RR 95 %-KI = [0,0038; 1,1439]; $p = 0,007$). Augenerkrankungen wurden insgesamt statistisch signifikant (RR = 0,5792; RR 95 %-KI = [0,3735; 0,8982]; $p = 0,0142$) weniger in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe erlebt. Hier wurde bei 43/164 Patienten (26,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 25/166 Patienten (15,1 %) der Avacopan-Gruppe von einem UE dieser SOC berichtet. Milde Augenerkrankungen lagen bei 38/164 Patienten (23,2 %) der Prednison-Gruppe und nur bei 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe vor (RR = 0,4234; RR 95 %-KI = [0,248; 0,7229]; $p = 0,001$). Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) erlebten insgesamt 16/164 Patienten (9,8 %) der Prednison-Gruppe und 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,3892; RR 95 %-KI = [0,1612; 0,9399]; $p = 0,0282$). Bei 17/164 Patienten (10,4 %) der Prednison-Gruppe und nur bei 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe lagen milde endokrine Erkrankungen vor (RR = 0,2541; RR 95 %-KI = [0,0922; 0,6998]; $p = 0,0031$).

Insgesamt erlitten 74/164 Patienten (45,1 %) der Prednison-Gruppe und 70/166 Patienten (42,2 %) der Avacopan-Gruppe SUE. Numerisch betrachtet, fiel der Anteil an Patienten, die an einem SUE in den einzelnen SOC litten, unter der Therapie mit Avacopan geringer aus als in der Prednison-Gruppe. Innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 0,3007; RR 95 %-KI = [0,0927; 0,9756]; $p = 0,0307$). Es wurden bei 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe SUE dieser SOC gemeldet. Die Behandlung mit Avacopan weist somit ein besseres Sicherheitsprofil als die Prednison-Behandlung auf.

Zusammenfassend waren beide Behandlungsarme in ihrem Sicherheitsprofil bezüglich der berichteten UE, die zum Abbruch der ADVOCATE-Studie führten, vergleichbar. Insgesamt gab es weder numerische noch statistisch signifikante Vorteile einer Behandlungsgruppe.

Durch Prednison/Placebo erlitten die Patienten der Prednison-Gruppe statistisch signifikant mehr SUE als die Patienten der Avacopan-Gruppe. Im möglichen Zusammenhang durch Prednison-Placebo standen SUE bei 24/164 Patienten (14,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,4637; RR 95 %-KI = [0,2381; 0,9032]; p = 0,0203). Auch in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 0,3007; RR 95 %-KI = [0,0927; 0,9756]; p = 0,0307). Prednison/Placebo war der Grund eines SUE bei 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe. Diese Ergebnisse belegen ebenfalls ein deutlich besseres Sicherheitsprofil von Avacopan im Vergleich zu Prednison.

Die Ergebnisse der ADVOCATE-Studie sind in der CLEAR-Studie bestätigt worden. In der Gruppe A, in der die Patienten Avacopan-Placebo und hoch dosiertes Prednison bekamen, sind bei 21/23 Patienten (91,3 %) UE bis Tag 85 beobachtet worden. In der Gruppe B, in der die Patienten Avacopan und niedrig dosiertes Prednison erhielten, waren bei 19/22 Patienten (86,4 %) UE eingetreten. 21/22 Patienten (95,5 %) der Gruppe C, die Avacopan und Prednison-Placebo verabreicht bekommen haben, erlebten ein UE. Somit waren unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison die geringste Anzahl UE beobachtet worden. Die meisten UE waren mild oder moderat. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren bis Tag 85 bei 4/23 Patienten (17,4 %) der Gruppe A, bei 3/22 Patienten (13,6 %) der Gruppe B und bei 8/22 Patienten (36,4 %) der Gruppe C eingetreten. Somit waren die meisten SUE unter der Therapie mit Avacopan und Prednison-Placebo gemeldet worden. Kein Patient war während der Studie verstorben. Insgesamt hatten sechs Patienten der CLEAR-Studie die Studie abgebrochen.

Wird ein möglicher Zusammenhang zwischen den beobachteten UE und der jeweiligen Studienmedikation betrachtet, lassen sich Unterschiede feststellen. Ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde bei 8/23 Patienten (34,8 %) der Gruppe A, bei 7/22 Patienten (31,8 %) der Gruppe B und bei 11/22 Patienten (50 %) vermutet. Die Häufigkeit der UE, die mit Glukokortikoiden assoziiert wurden, fiel bis auf in Gruppe C, in der die Patienten Prednison-Placebo und bei Bedarf nicht-studienbegleitende Glukokortikoide erhielten, höher aus. In der Gruppe A war die Anzahl auf 13/23 Patienten (56,5 %) und in der Gruppe B auf 11/22 Patienten (50 %) angestiegen, während in der Gruppe C nur noch 8/22 Patienten (36,4 %) betroffen waren. Ein möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid wurde bei 9/23 Patienten (39,1 %) der Gruppe A und jeweils bei 10/22 Patienten (45,5 %) der Gruppe B bzw. Gruppe C festgestellt. Rituximab, das nur in der Studienphase 3 verabreicht wurde, wurde bei 1/13 Patienten (7,7 %) der Gruppe A, bei 1/14 Patienten (7,7 %) der Gruppe B und bei 3/21 Patienten (21,4 %) der Gruppe C mit den beobachteten UE assoziiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die beiden durchgeführten RCT-Studien ADVOCATE und CLEAR sind aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten geeignet. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Endpunkte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten während der Studien erhoben wurden, sodass kein Vergleich der Studienergebnisse möglich ist.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -118 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen RCT – ADVOCATE: Primäre Endpunkte

Subgruppe	Therapieansprechen	Anhaltende Remission
Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline	•	•
Patienten ohne Nierenerkrankung zu Baseline	•	•
Patienten mit GPA	•	•
Patienten mit MPA	•	•
Männliche Patienten	•	•
Weibliche Patienten	•	•
Patienten aus Nordamerika	•	•
Patienten aus Europa und Rest der Welt außer Japan	•	•
Patienten aus Europa	•	•
Patienten aus Japan	•	•
Patienten mit einem BMI <30 kg/m ²	•	•
Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m ²	•	•
Patienten ≤50 Jahre zur Diagnose	•	•
Patienten >50 Jahre zur Diagnose	•	•
Patienten mit einer AAV-Dauer <1 Jahr	•	•
Patienten mit einer AAV-Dauer ≥1 Jahr	•	•
Patienten im Alter von 12-17 Jahren	•	•
Patienten im Alter von 18-50 Jahren	•	•
Patienten im Alter von 51-64 Jahren	•	•
Patienten im Alter von 65-74 Jahren	•	•
Patienten im Alter von ≥75 Jahre	•	•
Asiatische Patienten	•	•
Schwarze/Afroamerikanische Patienten	•	•
Weiß/kaukasische Patienten	•	•
Patienten mit einer anderen Rasse	•	•
Hispanische Patienten	•	•
Nicht-hispanische Patienten	•	•
Patienten mit einer unbekanntem oder nicht berichteten Ethnizität	•	•
Patienten mit einem BVAS-Wert <15 zur Baseline	•	•

Subgruppe	Therapieansprechen	Anhaltende Remission
Patienten mit einem BVAS-Wert ≥ 15 zur Baseline	•	•
Patienten mit einem VDI = 0 zur Baseline	•	•
Patienten mit einem VDI > 0 zur Baseline	•	•
Patienten mit einer eGFR <30 mL/min/1,73 m ²	•	•
Patienten mit einer eGFR 30-59 mL/min/1,73 m ²	•	•
Patienten mit einer eGFR >59 mL/min/1,73 m ²	•	•
Patienten mit einer Hämaturie < 10 RBC/hpf zur Baseline	•	•
Patienten mit einer Hämaturie ≥ 10 RBC/hpf zur Baseline	•	•
Patienten mit einer UACR <10 mg/g Kreatinin zur Baseline	•	•
Patienten mit einer UACR 10-300 mg/g Kreatinin zur Baseline	•	•
Patienten mit einer UACR >300 mg/g Kreatinin zur Baseline	•	•
Patienten mit einem urinären MCP-1:Kreatinin Verhältnis zur Baseline < als der Median aller Patienten der Studie	•	•
Patienten mit einem urinären MCP-1:Kreatinin Verhältnis zur Baseline \geq als der Median aller Patienten der Studie	•	•
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; VDI: Vasculitis Damage Index; UACR: urinäres Albumin Kreatinin Verhältnis; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RBC/hpf: Red blood cells/high power field; BMI: Body Mass Index</p>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4 -119 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen RCT – ADVOCATE: Sekundäre Endpunkte der krankheitsspezifischen Subgruppen und Subgruppen nach Krankheitsschwere

	Krankheitsspezifische Subgruppen								Subgruppen nach Krankheitsschwere	
	Subgruppe nach Begleitmedikation		Subgruppe nach AAV-Typ				Subgruppe nach AAV-Status		Subgruppe nach Nierenerkrankung	
	Rituximab	Cyclophosphamid	GPA	MPA	PR3	MPO	Neue AAV Diagnose	AAV Rezidiv	Nierenerkrankung zur Baseline	Keine Nierenerkrankung zur Baseline
Morbidität										
Frühe Remission										
Rezidive										
GTI	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden										
Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis										
Nierenfunktion	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Albuminurie	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Entzündungsakti-	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

vität der Niere										
Organ-schäden	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
ANCA-Status										
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Allgemeine Lebensqualität	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Allgemeine Sicherheit										
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. GTI: Glukokortikoid-Toxizitätsindex; ANCA: Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; PR3: Proteinase 3; MPO: Myeloperoxidase Die Kategorie Mortalität wurde nicht erhoben.</p>										

Tabelle 4 -120 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen RCT – ADVOCATE: Sekundäre Endpunkte der allgemeinen Subgruppen

	Allgemeine Subgruppen					
	Subgruppen nach Geschlecht		Subgruppen nach Region			
	Männlich	Weiblich	Europa	Europa und der Rest der Welt außer Japan	Nordamerika	Japan
Morbidität						
Frühe Remission						
Rezidive						
GTI	•	•	•	•	•	•
Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden						
Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis						
Nierenfunktion	•	•	•	•	•	•
Albuminurie	•	•	•	•	•	•
Entzündungsaktivität der Niere	•	•	•	•	•	•
Organschäden	•	•	•	•	•	•
ANCA-Status						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Allgemeine Lebensqualität	•	•	•	•	•	•
Allgemeine Sicherheit						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. GTI: Glukokortikoid-Toxizitätsindex; ANCA: Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; PR3: Proteinase 3; MPO: Myeloperoxidase Die Kategorie Mortalität wurde nicht erhoben.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-121 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die primären Endpunkte Therapieansprechen und anhaltende Remission der ADVOCATE-Studie

Endpunkt der Advocate-Studie	Subgruppen (Interaktionen, p-Werte)																		
	Nierenerkrankung zur Baseline ^{a,b}	AAV-Status ^c	AAV-Typ 1 ^d	AAV-Typ 2 ^e	Begleitmedikation ^f	Geschlecht ^g	Region ^h	Baseline BMI ⁱ	Alter bei Diagnosestellung ^j	Krankheitsdauer von AAV	Alter ^l	Ethnie ^m	Ethnie (Hispanisch) ⁿ	BVAS zur Baseline ^{b,o}	VDI zur Baseline ^{b,p}	eGFR zur Baseline ^{b,q}	Hämaturie zur Baseline ^{b,r}	UACR zur Baseline ^{b,s}	Ratio (MCP-1 im Urin): Kreatinin zur Baseline ^{b,t}
Morbidität																			
Therapieansprechen (BVAS zu Woche 26)	0,7683	0,4105	0,5119	0,6302	0,8794	0,7751	0,8497	0,6045	0,4125	0,7302	0,9848	0,8072	0,4808	0,9229	0,2017	0,3634	0,5679	0,8153	0,9619
Anhaltende Remission (BVAS zu Woche 52)	0,9969	0,0381	0,1618	0,2046	0,378	0,8941	0,8115	0,4286	0,8546	0,0809	0,9847	0,3641	0,1238	0,6079	0,0785	0,6448	0,8748	0,6065	0,4214

AAV: ANCA-assoziierte Vasculitis; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; VDI: Vasculitis Damage Index; UACR: urinäres Albumin:Kreatinin Verhältnis; MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1; RBC: Red Blood Cell; BMI: Body-Mass-Index; MPA: mikroskopische Polyangiitis; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis

^a Mit Nierenerkrankung (N=268) vs. ohne Nierenerkrankung (N=62)

^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments.

^c Patienten mit neuer AAV-Diagnose (N=229) vs. Patienten mit AAV Rezidiv (N=101)

^d Patienten mit MPA (N=149) vs. Patienten mit GPA (N=181)

^e Patienten mit MPO (N=188) vs. Patienten mit PR3 (N=142)

^f Rituximab (N=214) vs. Cyclophosphamid (N=116)

^g Männlich (N=186) vs. weiblich (N=144)

^h Nordamerika (N=59) vs. der Rest der Welt außer Japan (N=250) vs. Europa (N=232) vs. Japan (N=21)

ⁱ BMI < 30 kg/m² (N=248) vs. BMI ≥ 30 kg/m² (N=79)

^j Alter bei Diagnosestellung ≤ 50 Jahre (N=73) vs. Alter bei Diagnosestellung > 50 Jahre (N=257)

^k Krankheitsdauer von AAV < 1 Jahr (N=234) vs. Krankheitsdauer von AAV ≥ 1 Jahr (N=96)

^l 12-17 Jahre (N=3) vs. 18-50 Jahre (N=58) vs. 51-64 Jahre (N=109) vs. 65-74 Jahre (N=109) vs. ≥ 75 Jahre (N=51)

^m Asiatische Patienten (N=32) vs. Afroamerikanische Patienten (N=5) vs. weiße/ kaukasische Patienten (N=278) vs. Patienten anderer Ethnie (N=15)

ⁿ Hispanische Patienten (N=12) vs. Nicht-hispanische Patienten (N=308) vs. Patienten unbekannter oder nicht berichteter Herkunft (N=10)

^o BVAS < 15 (N=156) vs. BVAS ≥ 15 (N=174)

^p VDI = 0 (N=209) vs. VDI > 0 (N=119)

^q eGFR < 30 mL/min/1,73 m² (N=100) vs. eGFR 30-59 mL/min/1,73 m² (N=113) vs. eGFR > 59 mL/min/1,73 m² (N=113)

^r < 10 RBCs/hpf (N=108) vs. ≥ 10 RBCs/hpf (N=196)

^s < 10 mg/g Kreatinin (N=26) vs. 10-300 mg/g Kreatinin (N=123) vs. > 300 mg/g Kreatinin (N=156)

^t < Median aller Patienten (N=156) vs. ≥ Median aller Patienten (N=157)

Für die primären Endpunkte Therapieansprechen und anhaltende Remission ließ sich nur ein Beleg für eine Effektmodifikation identifizieren. Der Interaktionstest zur Analyse der anhaltenden Remission ergab einen Beleg ($p = 0,0381$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den AAV-Status (neue AAV-Diagnose versus AAV-Rezidiv).

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die sekundären Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse der ADVOCATE-Studie

Endpunkt der ADVOCATE-Studie	Subgruppen (Interaktionen, p-Werte)						
	Begleitmedikation ^a	AAV-Typ 1 ^b	AAV-Typ 2 ^c	AAV-Status ^d	Nierenerkrankung zur Baseline ^{ef}	Geschlecht ^g	Region ^h
Morbidität							
Glukokortikoidtoxizität							
GTI Worsening-Score (Woche 13)	0,7667	0,7072	0,8938	0,8501	0,0521	0,8631	0,2687
GTI Worsening-Score (Woche 26)	0,9964	0,9976	0,6991	0,8254	0,2332	0,6233	0,7354
GTI Improvement-Score (Woche 13)	0,5677	0,4988	0,42	0,7434	0,16	0,8387	0,1501
GTI Improvement-Score (Woche 26)	0,349	0,4334	0,4251	0,7937	0,5805	0,8641	0,4321
Nierenfunktion							
eGFR Woche 26	0,8592	0,2818	0,6944	0,8891	-	0,9097	0,9372
eGFR Woche 52	0,8561	0,018	0,0909	0,7326	-	0,7277	0,994
eGFR Woche 60 ⁱ	0,6354	0,0338	0,0544	0,8087	-	0,9365	0,998
Organschäden							
VDI Woche 26	0,7813	0,3222	0,1293	0,873	0,8935	0,683	0,9268
VDI Woche 52	0,8968	0,3378	0,142	0,9516	0,874	0,9644	0,7399
VDI Woche 60 ⁱ	0,767	0,5949	0,2774	0,4325	0,9497	0,5469	0,5721
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L: VAS-Wert und Index-Wert)							
EQ-5D-5L: VAS-Wert (Woche 26)	0,7182	0,6012	0,9319	0,1918	0,5302	0,7863	0,7809
EQ-5D-5L: VAS-Wert (Woche 52)	0,8422	0,6462	0,6698	0,2554	0,983	0,9271	0,697

Subgruppen (Interaktionen, p-Werte)							
Endpunkt der ADVOCATE-Studie	Begleitmedikation ^a	AAV-Typ 1 ^b	AAV-Typ 2 ^c	AAV-Status ^d	Nierenerkrankung zur Baseline ^{e,f}	Geschlecht ^g	Region ^h
EQ-5D-5L: VAS-Wert (Woche 60) ⁱ	0,999	0,4178	0,523	0,3677	0,8434	0,6338	0,653
EQ-5D-5L: Index-Wert (Woche 26)	0,641	0,5685	0,5611	0,6812	0,3088	0,5955	0,6131
EQ-5D-5L: Index-Wert (Woche 52)	0,8511	0,8853	0,7949	0,7564	0,4332	0,9174	0,8143
EQ-5D-5L: Index-Wert (Woche 60) ⁱ	0,5793	0,8461	0,5196	0,6839	0,9515	0,8278	0,2713
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Allgemeine Lebensqualität (SF-36)							
Mentaler Gesamtscore (Woche 26)	0,8098	0,8203	0,6229	0,2473	0,6248	0,2713	0,382
Mentaler Gesamtscore (Woche 52)	0,9845	0,6772	0,5664	0,1444	0,281	0,3858	0,1383
Mentaler Gesamtscore (Woche 60) ⁱ	0,9695	0,7629	0,2876	0,5122	0,6382	0,3337	0,2344
Körperlicher Gesamtscore (Woche 26)	0,9656	0,7788	0,6359	0,2365	0,8582	0,3272	0,9341
Körperlicher Gesamtscore (Woche 52)	0,3668	0,6646	0,4435	0,4732	0,4	0,1651	0,5165
Körperlicher Gesamtscore (Woche 60) ⁱ	0,8788	0,9583	0,4915	0,5864	0,7108	0,1851	0,9974
Körperliche Schmerzen (Woche 26)	0,1355	0,8443	0,8854	0,4287	0,8293	0,4843	0,8897
Körperliche Schmerzen (Woche 52)	0,2386	0,4889	0,4667	0,3409	0,7505	0,4548	0,7989
Körperliche Schmerzen (Woche 60) ⁱ	0,3186	0,8301	0,3811	0,5263	0,941	0,5694	0,9446
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Woche 26)	0,8031	0,206	0,0756	0,044	0,0574	0,096	0,963
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Woche 52)	0,5016	0,2589	0,0544	0,179	0,0089	0,0345	0,7533

Subgruppen (Interaktionen, p-Werte)							
Endpunkt der ADVOCATE-Studie	Begleitmedikation ^a	AAV-Typ 1 ^b	AAV-Typ 2 ^c	AAV-Status ^d	Nierenerkrankung zur Baseline ^{e,f}	Geschlecht ^g	Region ^h
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Woche 60) ⁱ	0,957	0,6234	0,0237	0,281	0,0571	0,0672	0,9913
Psychisches Wohlbefinden (Woche 26)	0,4269	0,7739	0,6186	0,0708	0,9865	0,348	0,6691
Psychisches Wohlbefinden (Woche 52)	0,4123	0,3253	0,4848	0,042	0,9175	0,7086	0,4183
Psychisches Wohlbefinden (Woche 60) ⁱ	0,738	0,239	0,2137	0,2063	0,3741	0,5388	0,5779
Körperliche Funktionsfähigkeit (Woche 26)	0,6158	0,361	0,4422	0,5145	0,7192	0,1802	0,8924
Körperliche Funktionsfähigkeit (Woche 52)	0,8733	0,4872	0,5861	0,3253	0,976	0,0917	0,853
Körperliche Funktionsfähigkeit (Woche 60) ⁱ	0,6081	0,9109	0,7187	0,9374	0,9405	0,1692	0,817
Emotionale Rollenfunktion (Woche 26)	0,9094	0,6885	0,3599	0,5373	0,8282	0,364	0,6374
Emotionale Rollenfunktion (Woche 52)	0,6039	0,3898	0,2931	0,8448	0,4254	0,4949	0,55
Emotionale Rollenfunktion (Woche 60) ⁱ	0,7289	0,946	0,4008	0,2651	0,6344	0,3831	0,2203
Körperliche Rollenfunktion (Woche 26)	0,8701	0,5065	0,8559	0,3696	0,9388	0,6524	0,9802
Körperliche Rollenfunktion (Woche 52)	0,7643	0,9511	0,4572	0,851	0,4166	0,8163	0,1502
Körperliche Rollenfunktion (Woche 60) ⁱ	0,9214	0,721	0,6425	0,9346	0,907	0,729	0,9687
Soziale Funktionsfähigkeit (Woche 26)	0,1904	0,669	0,4074	0,0623	0,7119	0,4363	0,1942
Soziale Funktionsfähigkeit (Woche 52)	0,5718	0,9705	0,4243	0,0653	0,3602	0,3198	0,3352
Soziale Funktionsfähigkeit (Woche 60) ⁱ	0,6429	0,7496	0,1911	0,1154	0,5907	0,7651	0,17
Vitalität (Woche 26)	0,2811	0,3729	0,472	0,1358	0,0836	0,7925	0,7802
Vitalität (Woche 52)	0,3608	0,7927	0,7583	0,3117	0,0186	0,5993	0,3943
Vitalität (Woche 60) ⁱ	0,8528	0,8928	0,8746	0,4411	0,1463	0,9604	0,8708

Subgruppen (Interaktionen, p-Werte)							
Endpunkt der ADVOCATE-Studie	Begleitmedikation ^a	AAV-Typ 1 ^b	AAV-Typ 2 ^c	AAV-Status ^d	Nierenerkrankung zur Baseline ^{e,f}	Geschlecht ^g	Region ^h
Sicherheit							
Unerwünschte Ereignisse	0,4947	0,609	0,7035	0,7881	0,1294	0,7072	0,7192
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	0,447	0,4003	0,8962	0,4162	0,0299	0,8064	0,3319
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	0,9303	0,3313	0,2958	0,4038	0,0114	0,7806	0,5496
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	0,6484	0,9059	0,8926	0,2075	0,4055	0,7029	0,9045
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0,6346	0,4124	0,1999	0,2739	0,0063	0,9474	0,5172
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	-	0,4965	0,3006	0,6436	0,5678	0,5216	0,4617
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	-	0,1957	0,2041	0,9212	0,4731	0,6007	0,9234
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	-	0,1528	0,7959	0,4836	0,5428	0,8082	0,4462
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	-	0,6259	0,6542	0,7619	0,2736	0,5044	0,5284
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	-	0,6262	0,7462	0,337	0,3509	0,6776	0,8512
Schweregrad UE (mild)	0,5716	0,6339	0,8513	0,6139	0,3846	0,4447	0,8007
Schweregrad UE (moderat)	0,2986	0,0801	0,261	0,7557	0,4709	0,704	0,7594
Schweregrad UE (schwerwiegend)	0,8939	0,5912	0,71	0,4865	0,071	0,9788	0,4219
Schweregrad UE (lebensbedrohlich)	0,173	0,0219	0,425	0,2245	0,2854	0,6291	0,3944
Schweregrad UE (tödlich)	0,1822	0,57	0,5838	0,6704	0,6483	0,4765	0,959
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,6148	0,029	0,0084	0,3424	0,9992	0,7485	0,7869
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	0,7152	0,6097	0,4639	0,9935	0,4841	0,2416	0,8563
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	0,4039	0,4647	0,0266	0,8377	0,2861	0,507	0,7082

Subgruppen (Interaktionen, p-Werte)							
Endpunkt der ADVOCATE-Studie	Begleitmedikation ^a	AAV-Typ 1 ^b	AAV-Typ 2 ^c	AAV-Status ^d	Nierenerkrankung zur Baseline ^{e,f}	Geschlecht ^g	Region ^h
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	0,9086	0,0181	0,0222	0,4747	0,124	0,3356	0,526
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0,6089	0,0743	0,0057	0,8945	0,2459	0,326	0,3865
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	-	0,7308	0,3321	-	0,5988	0,1738	0,8271
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	-	0,4011	0,41	-	-	0,3412	0,7373
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	-	0,637	0,4034	0,2013	0,8605	0,4594	0,5392
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	-	0,896	0,7489	0,3719	-	0,5814	0,9843
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	-		0,2316	0,2283	-	0,6576	0,9689
Abbrüche wegen UE	0,5122	0,8939	0,7237	0,1032	0,0795	0,1381	0,8238
Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen							
Augenerkrankungen	-	-	0,6167	0,2268	0,0546	0,214	0,8693
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	-	-	0,5683	0,2635	0,04	0,4864	0,6536
Endokrine Erkrankungen	-	-	0,8328	0,7054	0,3945	0,8507	0,4473
Endokrine Erkrankungen-Cushingoide	0,951	0,3503	0,5351	0,9357	0,5821	0,3455	0,7803

Subgruppen (Interaktionen, p-Werte)							
Endpunkt der ADVOCATE-Studie	Begleitmedikation ^a	AAV-Typ 1 ^b	AAV-Typ 2 ^c	AAV-Status ^d	Nierenerkrankung zur Baseline ^{e,f}	Geschlecht ^g	Region ^h
<p>AAV: ANCA-assoziierte Vasculitis; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; VDI: Vasculitis Damage Index; MPA: mikroskopische Polyangiitis; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; VAS: visuelle Analogskala; SF-36: Short Form-36; GTI: Glucocorticoid Toxicity Index; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; i.v.: intravenös</p> <p>^a Rituximab (N=214) vs. Cyclophosphamid (N=116)</p> <p>^b Patienten mit MPA (N=149) vs. Patienten mit GPA (N=181)</p> <p>^c Patienten mit MPO (N=188) vs. Patienten mit PR3 (N=142)</p> <p>^d Patienten mit neuer AAV-Diagnose (N=229) vs. Patienten mit AAV Rezidiv (N=101)</p> <p>^e Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments.</p> <p>^f Mit Nierenerkrankung (N=268) vs. ohne Nierenerkrankung (N=62)</p> <p>^g Männlich (N=186) vs. weiblich (N=144)</p> <p>^h Nordamerika (N=59) vs. der Rest der Welt außer Japan (N=250) vs. Europa (N=232) vs. Japan (N=21)</p> <p>ⁱ Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>							

Für die sekundären Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ließen sich 20 Belege für eine Effektmodifikation identifizieren.

Im Endpunkt Nierenfunktion der Kategorie Morbidität ergab der Interaktionstest sowohl zu Studienwoche 52 ($p = 0,018$) als auch zu Woche 60 ($p = 0,0338$) einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den AAV-Typ GPA oder MPA.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden im Endpunkt allgemeine Lebensqualität beim Interaktionstest verschiedene Behandlungseffekte aufgezeigt. In der Unterkategorie allgemeine Gesundheitswahrnehmung des Fragebogens SF-36 lag zu Studienwoche 26 ein Beleg ($p = 0,044$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den AAV-Status (neue AAV-Diagnose versus AAV-Rezidiv) vor. Zu Studienwoche 52 wurde in dieser Unterkategorie ein Beleg sowohl durch die Nierenerkrankung zur Baseline ($p = 0,089$) als auch durch das Geschlecht ($p = 0,0345$) aufgezeigt. Des Weiteren lag ein Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den AAV-Typ MPO versus PR3 zu Woche 60 vor ($p = 0,0237$). Bei der Unterkategorie physisches Wohlbefinden ergab sich zu Studienwoche 52 ein Beleg ($p = 0,042$) durch eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den AAV-Status (neue AAV-Diagnose versus AAV-Rezidiv). Ebenso wurde in der Unterkategorie Vitalität des

SF-36 zu Studienwoche 52 ein Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Nierenerkrankung zur Baseline ermittelt ($p = 0,0186$).

Der Interaktionstest zur Analyse der Sicherheit ergab einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Nierenerkrankung zur Baseline bei UE im möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo ($p = 0,0299$), bei UE im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo ($p = 0,0114$), bei UE im möglichen Zusammenhang mit Glukokortikoiden im Allgemeinen ($p = 0,0063$) sowie bei schwerwiegenden UE ($p = 0,071$). Ein Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den AAV-Typ (GPA versus MPO) wurde bei lebensbedrohlichen UE ($p = 0,0219$), bei SUE ($p = 0,029$) und bei SUE im möglichen Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden ($p = 0,0181$) festgestellt. MPO versus PR3 wiesen einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes bei SUE ($p = 0,0084$), bei SUE im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo ($p = 0,0266$), bei SUE im möglichen Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden ($p = 0,0222$) und bei SUE im möglichen Zusammenhang mit Glukokortikoiden im Allgemeinen auf ($p = 0,0057$) auf. Bei UE nach Systemorganklassen ergab sich beim Interaktionstest ein Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Nierenerkrankung zur Baseline ($p = 0,04$) in der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen).

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Therapieansprechen – Subgruppenanalyse RCT

Tabelle 4-123: Remission gemessen am BVAS zu Studienwoche 26 bei den Subgruppen der ADVOCATE-Studie

	Prednison^a	Avacopan^a
Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline		
N	134	134
n (%)	95 (70,9)	99 (73,9)
95 %-KI	62,5; 78,4	65,6; 81,1
Unterschied in %	3	
95% KI für Unterschied	-7,7; 13,7	
OR	1,1593	
OR 95 %-KI	0,6802; 1,9758	
RR	1,0419	
RR 95 %-KI	0,8991; 1,2073	
RD	0,0299	
RD 95 %-KI	-0,0846; 0,1443	
p-Wert	0,6819	
Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline		
N	30	32
n (%)	20 (66,7)	21 (65,6)
95 %-KI	47,2; 82,7	46,8; 81,4
Unterschied in %	-1	
95% KI für Unterschied	-24,6; 22,5	
OR	0,9576	
OR 95 %-KI	0,3410; 2,6888	
RR	0,9842	
RR 95 %-KI	0,6942; 1,3955	
RD	-0,0104	
RD 95 %-KI	-0,2784; 0,2575	
p-Wert	1,0000	
Patienten mit GPA		
N	90	91
n (%)	65 (72,2)	65 (71,4)
95 %-KI	61,8; 81,1	61,0; 80,4
Unterschied in %	-0,8	
95% KI für Unterschied	-13,9; 12,3	
OR	0,9623	

OR 95 %-KI	0,5061; 1,8296	
RR	0,9891	
RR 95 %-KI	0,8251; 1,1857	
RD	-0,0079	
RD 95 %-KI	-0,1501; 0,1342	
p-Wert	1,0000	
Patienten mit MPA		
N	74	75
n (%)	50 (67,6)	55 (73,3)
95 %-KI	55,7; 78,0	61,9; 82,9
Unterschied in %	5,8	
95% KI für Unterschied	-8,9; 20,4	
OR	1,3135	
OR 95 %-KI	0,6525; 2,6440	
RR	1,0845	
RR 95 %-KI	0,8817; 1,3338	
RD	0,0577	
RD 95 %-KI	-0,1020; 0,2173	
p-Wert	0,5540	
Männliche Patienten		
N	88	98
n (%)	65 (73,9)	73 (74,5)
95 %-KI	63,4; 82,7	64,7; 82,8
Unterschied in %	0,6	
95% KI für Unterschied	-12,0; 13,2	
OR	1,0341	
OR 95 %-KI	0,5388; 1,9848	
RR	1,0082	
RR 95 %-KI	0,8516; 1,1937	
RD	0,0063	
RD 95 %-KI	-0,1305; 0,1430	
p-Wert	1,0000	
Weibliche Patienten		
N	76	68
n (%)	50 (65,8)	47 (69,1)
95 %-KI	54,0; 76,3	56,7; 79,8
Unterschied in %	3,3	

95% KI für Unterschied	-12,0; 18,6	
OR	1,1593	
OR 95 %-KI	0,5796; 2,3189	
RR	1,0504	
RR 95 %-KI	0,8388; 1,3156	
RD	0,0333	
RD 95 %-KI	-0,1337; 0,2003	
p-Wert	0,8047	
Patienten aus Nordamerika		
N	25	34
n (%)	19 (76,0)	24 (70,6)
95 %-KI	54,9; 90,6	52,5; 84,9
Unterschied in %	-5,4	
95% KI für Unterschied	-28,1; 17,3	
OR	0,7778	
OR 95 %-KI	0,2475; 2,4437	
RR	0,9287	
RR 95 %-KI	0,6859; 1,2573	
RD	-0,0541	
RD 95 %-KI	-0,3157; 0,2075	
p-Wert	0,8684	
Patienten aus Europa und Rest der Welt außer Japan		
N	129	121
n (%)	89 (69,0)	87 (71,9)
95 %-KI	60,3; 76,8	63,0; 79,7
Unterschied in %	2,9	
95% KI für Unterschied	-8,4; 14,2	
OR	1,1477	
OR 95 %-KI	0,6679; 1,9720	
RR	1,0420	
RR 95 %-KI	0,8881; 1,2226	
RD	0,0291	
RD 95 %-KI	-0,0920; 0,1502	
p-Wert	0,7152	
Patienten in Europa		
N	123	109
n (%)	85 (69,1)	80 (73,4)

95 %-KI	60,1; 77,1	64,1; 81,4
Unterschied in %	4,3	
95% KI für Unterschied	-7,4; 15,9	
OR	1,2288	
OR 95 %-KI	0,6963; 2,1685	
RR	1,0619	
RR 95 %-KI	0,9025; 1,2495	
RD	0,0429	
RD 95 %-KI	-0,0822; 0,1679	
p-Wert	0,5658	
Patienten in Japan		
N	10	11
n (%)	7 (70,0)	9 (81,8)
95 %-KI	34,8; 93,3	48,2; 97,7
Unterschied in %	11,8	
95% KI für Unterschied	-24,6; 48,2	
OR	1,7733	
OR 95 %-KI	0,2694; 11,6720	
RR	1,1565	
RR 95 %-KI	0,7261; 1,8421	
RD	0,1182	
RD 95 %-KI	-0,3414; 0,5778	
p-Wert	0,9028	
Patienten mit BMI < 30 kg/m²		
N	120	129
n (%)	82 (68,3)	93 (72,1)
95 %-KI	59,2; 76,5	63,5; 79,6
Unterschied in %	3,8	
95% KI für Unterschied	-7,6; 15,1	
OR	1,1954	
OR 95 %-KI	0,6959; 2,0534	
RR	1,0546	
RR 95 %-KI	0,8972; 1,2395	
RD	0,0376	
RD 95 %-KI	-0,0841; 0,1593	
p-Wert	0,6101	
Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m²		

N	43	36
n (%)	32 (74,4)	26 (72,2)
95 %-KI	58,8; 86,5	54,8; 85,8
Unterschied in %	-2,2	
95% KI für Unterschied	-21,8; 17,4	
OR	0,8930	
OR 95 %-KI	0,3347; 2,3827	
RR	0,9718	
RR 95 %-KI	0,7464; 1,2651	
RD	-0,0220	
RD 95 %-KI	-0,2435; 0,1995	
p-Wert	1,0000	
Patienten mit Alter ≤ 50 Jahre bei AAV-Diagnosestellung		
N	35	38
n (%)	25 (71,4)	25 (65,8)
95 %-KI	53,7; 85,4	48,6; 80,4
Unterschied in %	-5,6	
95% KI für Unterschied	-26,9; 15,6	
OR	0,7778	
OR 95 %-KI	0,2932; 2,0632	
RR	0,9221	
RR 95 %-KI	0,6794; 1,2515	
RD	-0,0564	
RD 95 %-KI	-0,2963; 0,1835	
p-Wert	0,7903	
Patienten mit Alter > 50 Jahre bei AAV-Diagnosestellung		
N	129	128
n (%)	90 (69,8)	95 (74,2)
95 %-KI	61,1; 77,5	65,7; 81,5
Unterschied in %	4,5	
95% KI für Unterschied	-6,5; 15,4	
OR	1,2442	
OR 95 %-KI	0,7231; 2,1411	
RR	1,0635	
RR 95 %-KI	0,9135; 1,2381	
RD	0,0445	
RD 95 %-KI	-0,0729; 0,1619	

p-Wert	0,5121	
Patienten mit Krankheitsdauer von AAV < 1 Jahr		
N	117	117
n (%)	77 (65,8)	78 (66,7)
95 %-KI	56,5; 74,3	57,4; 75,1
Unterschied in %	0,9	
95% KI für Unterschied	-11,3; 13,0	
OR	1,0385	
OR 95 %-KI	0,6058; 1,7805	
RR	1,0129	
RR 95 %-KI	0,8444; 1,2151	
RD	0,0085	
RD 95 %-KI	-0,1212; 0,1383	
p-Wert	1,0000	
Patienten mit Krankheitsdauer von AAV ≥ 1 Jahr		
N	47	49
n (%)	38 (80,9)	42 (85,7)
95 %-KI	66,7; 90,9	72,8; 94,1
Unterschied in %	4,9	
95% KI für Unterschied	-10,1; 19,8	
OR	1,3983	
OR 95 %-KI	0,4883; 4,0038	
RR	1,0593	
RR 95 %-KI	0,8866; 1,2657	
RD	0,0486	
RD 95 %-KI	-0,1214; 0,2187	
p-Wert	0,7149	
Patienten zwischen 18-50 Jahren		
N	28	30
n (%)	20 (71,4)	21 (70,0)
95 %-KI	51,3; 86,8	50,6; 85,3
Unterschied in %	-1,4	
95% KI für Unterschied	-24,9; 22,0	
OR	0,9384	
OR 95 %-KI	0,3106; 2,8349	
RR	0,9800	
RR 95 %-KI	0,7084; 1,3557	

RD	-0,0143	
RD 95 %-KI	-0,2831; 0,2545	
p-Wert	1,0000	
Patienten zwischen 51-64 Jahren		
N	61	48
n (%)	43 (70,5)	36 (75,0)
95 %-KI	57,4; 81,5	60,4; 86,4
Unterschied in %	4,5	
95% KI für Unterschied	-12,3; 21,3	
OR	1,2418	
OR 95 %-KI	0,5352; 2,8816	
RR	1,0640	
RR 95 %-KI	0,8472; 1,3362	
RD	0,0451	
RD 95 %-KI	-0,1412; 0,2313	
p-Wert	0,7587	
Patienten zwischen 65-74 Jahren		
N	49	60
n (%)	34 (69,4)	43 (71,7)
95 %-KI	54,6; 81,7	58,6; 82,5
Unterschied in %	2,3	
95% KI für Unterschied	-14,9; 19,5	
OR	1,1168	
OR 95 %-KI	0,4935; 2,5273	
RR	1,0316	
RR 95 %-KI	0,8099; 1,3140	
RD	0,0228	
RD 95 %-KI	-0,1679; 0,2135	
p-Wert	0,9613	
Patienten ≥ 75 Jahre		
N	25	26
n (%)	18 (72,0)	19 (73,1)
95 %-KI	50,6; 87,9	52,2; 88,5
Unterschied in %	1,1	
95% KI für Unterschied	-23,4; 25,6	
OR	1,0541	
OR 95 %-KI	0,3189; 3,4836	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

RR	1,0143	
RR 95 %-KI	0,7290; 1,4111	
RD	0,0108	
RD 95 %-KI	-0,2735; 0,2950	
p-Wert	1,0000	
Asiatische Patienten		
N	15	17
n (%)	10 (66,7)	13 (76,5)
95 %-KI	38,4; 88,2	50,1; 93,2
Unterschied in %	9,8	
95% KI für Unterschied	-21,4; 41,0	
OR	1,5714	
OR 95 %-KI	0,3563; 6,9315	
RR	1,1388	
RR 95 %-KI	0,7424; 1,7468	
RD	0,0980	
RD 95 %-KI	-0,2771; 0,4731	
p-Wert	0,8246	
Weißer/ Kaukasische Patienten		
N	140	138
n (%)	98 (70,0)	99 (71,7)
95 %-KI	61,7; 77,4	63,5; 79,1
Unterschied in %	1,7	
95% KI für Unterschied	-8,9; 12,4	
OR	1,0869	
OR 95 %-KI	0,6494; 1,8191	
RR	1,0247	
RR 95 %-KI	0,8819; 1,1907	
RD	0,0174	
RD 95 %-KI	-0,0966; 0,1314	
p-Wert	0,8516	
Nicht-Hispanische Patienten		
N	157	151
n (%)	109 (69,4)	110 (72,8)
95 %-KI	61,6; 76,5	65,0; 79,8
Unterschied in %	3,4	
95% KI für Unterschied	-6,7; 13,5	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

OR	1,1793	
OR 95 %-KI	0,7214; 1,9280	
RR	1,0491	
RR 95 %-KI	0,9104; 1,2089	
RD	0,0342	
RD 95 %-KI	-0,0734; 0,1418	
p-Wert	0,5917	
Patienten mit BVAS < 15 bei Baseline		
N	74	82
n (%)	52 (70,3)	59 (72,0)
95 %-KI	58,5; 80,3	60,9; 81,3
Unterschied in %	1,7	
95% KI für Unterschied	-12,6; 15,9	
OR	1,0851	
OR 95 %-KI	0,5459; 2,1569	
RR	1,0234	
RR 95 %-KI	0,8387; 1,2488	
RD	0,0168	
RD 95 %-KI	-0,1385; 0,1721	
p-Wert	0,9566	
Patienten mit BVAS ≥ 15 bei Baseline		
N	90	84
n (%)	63 (70,0)	61 (72,6)
95 %-KI	59,4; 79,2	61,8; 81,8
Unterschied in %	2,6	
95% KI für Unterschied	-10,8; 16,1	
OR	1,1334	
OR 95 %-KI	0,5900; 2,1770	
RR	1,0373	
RR 95 %-KI	0,8602; 1,2508	
RD	0,0262	
RD 95 %-KI	-0,1197; 0,1721	
p-Wert	0,8307	
Patienten mit VDI = 0 bei Baseline		
N	97	112
n (%)	70 (72,2)	78 (69,6)
95 %-KI	62,1; 80,8	60,2; 78,0

Unterschied in %	-2,5	
95% KI für Unterschied	-14,9; 9,8	
OR	0,8876	
OR 95 %-KI	0,4894; 1,6097	
RR	0,9650	
RR 95 %-KI	0,8118; 1,1471	
RD	-0,0252	
RD 95 %-KI	-0,1582; 0,1077	
p-Wert	0,8046	
Patienten mit VDI > 0 bei Baseline		
N	66	53
n (%)	44 (66,7)	41 (77,4)
95 %-KI	54,0; 77,8	63,8; 87,7
Unterschied in %	10,7	
95% KI für Unterschied	-5,3; 26,7	
OR	1,6787	
OR 95 %-KI	0,7464; 3,7754	
RR	1,1592	
RR 95 %-KI	0,9283; 1,4475	
RD	0,1069	
RD 95 %-KI	-0,0702; 0,2840	
p-Wert	0,2806	
Patienten mit eGFR < 30 mL/min/1,73 m² bei Baseline		
N	48	52
n (%)	33 (68,8)	36 (69,2)
95 %-KI	53,7; 81,3	54,9; 81,3
Unterschied in %	0,5	
95% KI für Unterschied	-17,7; 18,6	
OR	1,0235	
OR 95 %-KI	0,4432; 2,3637	
RR	1,0065	
RR 95 %-KI	0,7762; 1,3053	
RD	0,0048	
RD 95 %-KI	-0,1967; 0,2063	
p-Wert	1,0000	
Patienten mit eGFR 30-59 mL/min/1,73 m² bei Baseline		
N	57	56

n (%)	40 (70,2)	45 (80,4)
95 %-KI	56,6; 81,6	67,6; 89,8
Unterschied in %	10,2	
95% KI für Unterschied	-5,6; 26,0	
OR	1,7096	
OR 95 %-KI	0,7263; 4,0242	
RR	1,1433	
RR 95 %-KI	0,9259; 1,4118	
RD	0,1018	
RD 95 %-KI	-0,0738; 0,2774	
p-Wert	0,3004	
Patienten mit eGFR > 59 mL/min/1,73 m² bei Baseline		
N	58	55
n (%)	42 (72,4)	36 (65,5)
95 %-KI	59,1; 83,3	51,4; 77,8
Unterschied in %	-7	
95% KI für Unterschied	-24,0; 10,1	
OR	0,7267	
OR 95 %-KI	0,3295; 1,6026	
RR	0,9052	
RR 95 %-KI	0,7075; 1,1583	
RD	-0,0696	
RD 95 %-KI	-0,2577; 0,1185	
p-Wert	0,5511	
Patienten mit Hämaturie < 10 RBCs/hpf bei Baseline		
N	58	50
n (%)	38 (65,5)	31 (62,0)
95 %-KI	51,9; 77,5	47,2; 75,3
Unterschied in %	-3,5	
95% KI für Unterschied	-21,7; 14,7	
OR	0,8601	
OR 95 %-KI	0,3949; 1,8736	
RR	0,9478	
RR 95 %-KI	0,7143; 1,2576	
RD	-0,0352	
RD 95 %-KI	-0,2356; 0,1653	
p-Wert	0,8583	

Patienten mit Hämaturie \geq 10 RBCs/hpf bei Baseline		
N	96	100
n (%)	69 (71,9)	75 (75,0)
95 %-KI	61,8; 80,6	65,3; 83,1
Unterschied in %	3,1	
95% KI für Unterschied	-9,2; 15,5	
OR	1,1715	
OR 95 %-KI	0,6242; 2,1990	
RR	1,0431	
RR 95 %-KI	0,8821; 1,2335	
RD	0,0313	
RD 95 %-KI	-0,1026; 0,1651	
p-Wert (Continuity-Adjusted Chi-Square)	0,7387	
Patienten mit UACR < 10 mg/g Kreatinin bei Baseline		
N	15	11
n (%)	11 (73,3)	7 (63,6)
95 %-KI	44,9; 92,2	30,8; 89,1
Unterschied in %	-9,7	
95% KI für Unterschied	-45,9; 26,5	
OR	0,6522	
OR 95 %-KI	0,1319; 3,2237	
RR	0,8790	
RR 95 %-KI	0,5257; 1,4699	
RD	-0,0970	
RD 95 %-KI	-0,5375; 0,3436	
p-Wert	0,9209	
Patienten mit UACR 10-300 mg/g Kreatinin bei Baseline		
N	66	57
n (%)	46 (69,7)	39 (68,4)
95 %-KI	57,1; 80,4	54,8; 80,1
Unterschied in %	-1,3	
95% KI für Unterschied	-17,7; 15,1	
OR	0,9413	
OR 95 %-KI	0,4410; 2,0092	
RR	0,9824	
RR 95 %-KI	0,7766; 1,2428	

RD	-0,0128	
RD 95 %-KI	-0,1930; 0,1675	
p-Wert	1,0000	
Patienten mit UACR > 300 mg/g Kreatinin bei Baseline		
N	74	82
n (%)	53 (71,6)	61 (74,4)
95 %-KI	59,9; 81,5	63,6; 83,4
Unterschied in %	2,8	
95% KI für Unterschied	-11,2; 16,7	
OR	1,1495	
OR 95 %-KI	0,5702; 2,3175	
RR	1,0381	
RR 95 %-KI	0,8583; 1,2554	
RD	0,0277	
RD 95 %-KI	-0,1247; 0,1801	
p-Wert	0,8348	
Patienten mit Ratio (MCP-1 im Urin):Kreatinin < Median aller Patienten bei Baseline		
N	79	77
n (%)	59 (74,7)	59 (76,6)
95 %-KI	63,6; 83,8	65,6; 85,8
Unterschied in %	1,9	
95% KI für Unterschied	-11,5; 15,4	
OR	1,1081	
OR 95 %-KI	0,5372; 2,2856	
RR	1,0258	
RR 95 %-KI	0,8596; 1,2241	
RD	0,0194	
RD 95 %-KI	-0,1281; 0,1669	
p-Wert	0,9238	
Patienten mit Ratio (MCP-1 im Urin):Kreatinin ≥ Median aller Patienten bei Baseline		
N	77	80
n (%)	51 (66,2)	54 (67,5)
95 %-KI	54,6; 76,6	56,1; 77,6
Unterschied in %	1,3	
95% KI für Unterschied	-13,5; 16,0	
OR	1,0583	
OR 95 %-KI	0,5472; 2,0466	

RR	1,0188
RR 95 %-KI	0,8188; 1,2678
RD	0,0127
RD 95 %-KI	-0,1474; 0,1727
p-Wert	1,0000
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall, BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; eGFR; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; VDI: Vasculitis Damage Index; UACR: urinäres Albumin Kreatinin Verhältnis; RBCs/hpf: red blood cells / high pressure field, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, RD: Risikounterschied, Peto-OR: Peto Odds Ratio</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p>	

In der Tabelle 4-123 sind die Ergebnisse zum Therapieansprechen bei den Patienten der Subgruppen der ADVOCATE-Studie dargestellt. Das Therapieansprechen ist definiert als Remission der Erkrankung zu Studienwoche 26 auf der Basis einer BVAS-Bewertung im Gesamtscore von null Punkten. Außerdem durfte keine Glukokortikoid-Behandlung zur Behandlung von AAV während des 4-Wochen-Zeitraums vor und einschließlich der Woche 26 erfolgen. Insgesamt wurden für alle erhobenen Subgruppen die Anzahl der Patienten und die Anzahl prozentual bezogen auf die gesamte Population der Prednison- und Avacopan-Gruppe angegeben und statistisch verglichen.

In der Subgruppe der Patienten mit Nierenerkrankungen zur Baseline erreichten zu Studienwoche 26 95/134 Patienten (70,9 %) der Prednison-Gruppe und 99/134 Patienten (73,9 %) der Avacopan-Gruppe einen BVAS-Wert von Null. 20/30 Patienten (66,7 %) ohne Nierenerkrankungen zur Baseline der Prednison-Gruppe und 21/32 Patienten (65,6 %) der Avacopan-Gruppe sprachen auf die Therapie an.

65/90 Patienten mit GPA (72,2 %) der Prednison-Gruppe und 65/91 Patienten mit GPA (71,4 %) der Avacopan-Gruppe wiesen eine Remission zu Studienwoche 26 auf. Bei den Patienten mit MPA wurde bei 50/74 Patienten (67,6 %) der Prednison-Gruppe und 55/75 Patienten (73,3 %) der Avacopan-Gruppe eine Remission festgestellt.

Des Weiteren sprachen bei den männliche Patienten 65/88 Patienten (73,9 %) der Prednison-Gruppe und 73/98 Patienten (73,9 %) der Avacopan-Gruppe und bei den weiblichen Patienten 50/76 Patienten (65,8 %) Prednison-Gruppe und 47/68 Patienten (69,1 %) der Avacopan-Gruppe auf die Therapie an.

Einen BVAS-Wert von Null erreichten 50/76 nordamerikanische Patienten (65,8 %) der Prednison-Gruppe und 47/68 nordamerikanische Patienten (69,1 %) der Avacopan-Gruppe. Bei Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan wurde zu Studienwoche 26 eine Remission bei 89/129 Patienten (69,0 %) der Prednison-Gruppe und 87/121 Patienten (71,9 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. Dies konnte bei 85/123 europäischen Patienten (69,1 %) der Prednison-Gruppe und 80/109 europäischen Patienten (73,4 %) der Avacopan-Gruppe

ebenfalls festgestellt werden. 7/10 japanische Patienten (70,0 %) der Prednison-Gruppe und 9/11 Patienten (81,8 %) der Avacopan-Gruppe zeigten eine Remission.

In der Subgruppe der Patienten mit einem BMI von $< 30 \text{ kg/m}^2$ erreichten 82/120 Patienten (68,3 %) der Prednison-Gruppe und 93/129 Patienten (72,1 %) der Avacopan-Gruppe einen BVAS-Wert von Null. In der Subgruppe der Patienten mit einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ erlangten zu Studienwoche 26 32/43 Patienten (74,4 %) der Prednison-Gruppe und 26/36 Patienten (72,2 %) der Avacopan-Gruppe eine Remission.

Bei Patienten mit Alter ≤ 50 Jahre bei AAV-Diagnosestellung sprachen 25/35 Patienten (71,4 %) der Prednison-Gruppe und 25/38 Patienten (65,8 %) der Avacopan-Gruppe sowie bei Patienten mit Alter > 50 Jahre bei AAV-Diagnosestellung 90/129 Patienten (69,8 %) der Prednison-Gruppe und 95/128 Patienten (74,2 %) der Avacopan-Gruppe auf die Behandlung an. Rein numerisch betrachtet war somit der Behandlungseffekt unter Avacopan ausgeprägter, wenn die Patienten zur AAV-Diagnosestellung älter als 50 Jahre alt waren.

In der Subgruppe der Patienten mit einer Krankheitsdauer von AAV < 1 Jahr wurde in der Prednison-Gruppe bei 77/117 Patienten (65,8 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 78/117 Patienten (66,7 %) ein BVAS-Wert von Null erreicht. Dies war bei den Patienten mit einer Krankheitsdauer von AAV ≥ 1 Jahr bei 38/47 Patienten (80,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 42/29 Patienten (85,7 %) der Avacopan-Gruppe zu Studienwoche 26 der Fall.

In den Subgruppen nach Alter wurden bei den Patienten zwischen 18-50 Jahren bei 20/28 Patienten (71,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 21/30 Patienten (70,0 %) der Avacopan-Gruppe ein Ansprechen auf die Therapie dokumentiert. In den älteren Altersgruppen, wie bei den Patienten zwischen 51-64 Jahren wurde bei 42/61 Patienten (70,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 36/48 Patienten (75,0 %) der Avacopan-Gruppe eine Remission erreicht. In der Subgruppe der Patienten zwischen 65-74 Jahren wurde bei 34/49 Patienten (69,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 42/60 Patienten (71,7 %) der Avacopan-Gruppe sowie in der Subgruppe bei Patienten ≥ 75 Jahre bei 18/25 Patienten (72,0 %) der Prednison-Gruppe und 19/26 Patienten (73,1 %) der Avacopan-Gruppe ein BVAS-Wert von Null erhoben.

Eine Remission wurde bei 10/15 asiatischen Patienten (66,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 13/17 asiatischen Patienten (76,5 %) der Avacopan-Gruppe zu Studienwoche 26 berichtet. Von den weißen/ kaukasischen Patienten zeigten 98/140 Patienten (70,0 %) der Prednison-Gruppe und 99/138 Patienten (71,7 %) der Avacopan-Gruppe ein Therapieansprechen zu Studienwoche 26.

In der Prednison-Gruppe der nicht-hispanischen Patienten wurde bei 109/157 Patienten (69,4 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 61/10/151 Patienten (72,8 %) zu Studienwoche 26 ein BVAS-Wert von Null gemessen.

In der Subgruppe der Patienten mit einem BVAS-Wert < 15 zur Baseline wurde bei 52/74 Patienten (70,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 59/82 Patienten (72,0 %) der Avacopan-Gruppe eine Remission beobachtet. In der Subgruppe der Patienten, die zur Baseline einen

BVAS-Wert ≥ 15 vorwiesen, zeigten 63/90 Patienten (70,0 %) der Prednison-Gruppe und 61/84 Patienten (72,6 %) der Avacopan-Gruppe ein Therapieansprechen.

Von den Patienten mit VDI = 0 zur Baseline wiesen 70/97 Patienten (72,2 %) der Prednison-Gruppe und 78/112 Patienten (69,6 %) der Avacopan-Gruppe einen BVAS-Wert von Null zu Studienwoche 26 vor. Bei Patienten der Subgruppe mit einem VDI > 0 zur Baseline wurde bei 44/66 Patienten (66,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 41/53 Patienten (77,4 %) der Avacopan-Gruppe ein Therapieansprechen dokumentiert. Der numerisch höhere Anteil an Patienten mit einem VDI > 0 zur Baseline, die unter Avacopan eine Remission erreichten, war im Vergleich zur Behandlung mit Prednison nicht signifikant.

Außerdem wurde das Therapieansprechen in Abhängigkeit der eGFR zur Baseline untersucht. Zu Studienwoche 26 sprachen Patienten mit eGFR < 30 mL/min/1,73 m² zur Baseline 33/48 Patienten (68,8 %) der Prednison-Gruppe und 36/52 Patienten (69,2 %) der Avacopan-Gruppe auf die Therapie an. Bei 40/57 Patienten (70,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 45/56 Patienten (80,4 %) der Avacopan-Gruppe mit eGFR von 30-59 mL/min/1,73 m² zur Baseline konnte eine Remission festgestellt werden. Wiederum bei 42/58 Patienten (72,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 36/55 Patienten (65,5 %) der Avacopan-Gruppe, die zur Baseline eine eGFR > 59 mL/min/1,73 m² vorwiesen, war dies der Fall.

Bei den Subgruppen in Abhängigkeit von der Hämaturie zur Baseline wurde eine Remission bei Patienten mit einer Hämaturie < 10 RBCs/hpf zur Baseline bei 38/58 Patienten (65,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 31/50 Patienten (62,0 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert. Bei Patienten mit Hämaturie ≥ 10 RBCs/hpf zur Baseline trat bei 69/96 Patienten (71,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 75/100 Patienten (75,0 %) der Avacopan-Gruppe zu Studienwoche 26 eine Remission ein.

Des Weiteren wurde der Behandlungseffekt in Abhängigkeit von der UACR bestimmt. 11/15 Patienten (73,7 %) der Prednison-Gruppe und 7/11 Patienten (63,6 %) der Avacopan-Gruppe mit UACR < 10 mg/g Kreatinin zur Baseline, sowie 46/66 Patienten (69,7 %) der Prednison-Gruppe und 39/57 Patienten (68,4 %) der Avacopan-Gruppe mit UACR 10-300 mg/g Kreatinin zur Baseline erreichten einen BVAS-Wert von Null. In der Subgruppe der Patienten mit UACR > 300 mg/g Kreatinin zur Baseline zeigten 53/74 Patienten (71,6 %) der Prednison-Gruppe und 61/82 Patienten (74,4 %) der Avacopan-Gruppe ein Therapieansprechen.

Das Ausmaß der Entzündungsaktivität wurde als MCP-1: Kreatinin Verhältnis in Korrelation zum Therapieansprechen gesetzt. Von den Patienten mit Ratio (MCP-1 im Urin): Kreatinin < Median aller Patienten zur Baseline erreichten 59/79 Patienten (74,7 %) der Prednison-Gruppe und 59/77 Patienten (76,6 %) der Avacopan-Gruppe eine Remission. 51/77 Patienten (66,2 %) der Prednison-Gruppe und 54/80 Patienten (67,5 %) der Avacopan-Gruppe, die eine Ratio (MCP-1 im Urin): Kreatinin \geq Median aller Patienten zur Baseline vorwiesen, sprachen auf die Therapie an.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen aller Subgruppen bei Patienten mit Remission zu Studienwoche 26. Somit ist der Behandlungseffekt auf das Therapieansprechen zwischen Avacopan und Prednison bei den untersuchten Subgruppen vergleichbar.

Innerhalb der verschiedenen Subgruppenkategorien wurden bei einigen Subgruppentypen numerische Unterschiede unabhängig von den Behandlungsarmen beobachtet. So zeigten Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline numerisch betrachtet häufiger ein Therapieansprechen als Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline. Der Behandlungseffekt bei männlichen Patienten war größer als bei weiblichen Patienten. Ein Behandlungsunterschied in Abhängigkeit von der Region lag nicht vor, nur japanische Patienten erreichten unter der Behandlung mit Avacopan ein höheres Therapieansprechen. Eine längere AAV-Krankheitsdauer von über einem Jahr und ein höheres Alter der Patienten resultierten ebenfalls in einem höheren Anteil an Patienten mit einer Remission zu Studienwoche 26. Insbesondere Patienten mit einem VDI > 0 zu Baseline zeigten ein höheres Therapieansprechen, wobei unter Avacopan ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit einer Remission beobachtet wurde als unter der Behandlung mit Prednison. In der Subgruppenkategorie in Abhängigkeit von der eGFR zur Baseline erreichten die meisten Patienten mit einer eGFR von 30-50 ml/min/1,73 m² ein Therapieansprechen. Patienten mit einer Hämaturie ≥ 10 RBCs/hpf zur Baseline zeigten vermehrt eine Remission im Vergleich zu Patienten mit einer Hämaturie < 10 RBCs/hpf zur Baseline. Patienten mit einer Ratio (MCP-1 im Urin): Kreatinin < Median aller Patienten zur Baseline wiesen anteilig numerisch höher eine Remission vor als Patienten mit einer Ratio (MCP-1 im Urin): Kreatinin ≥ Median aller Patienten zur Baseline.

Das Therapieansprechen war zwischen GPA- und MPA-Patienten vergleichbar. Ebenso hatten ein unterschiedlicher BMI zur Baseline von kleiner oder größer gleich 30 kg/m² zur Baseline sowie ein unterschiedlicher BVAS-Wert zur Baseline von kleiner als oder größer gleich 15 Punkten keinen Einfluss auf das Ausmaß des Therapieansprechens in beiden Behandlungsarmen.

4.3.1.3.2 Anhaltende Remission – Subgruppenanalyse RCT

Tabelle 4-124: Anhaltende Remission gemessen am BVAS zu Studienwoche 52 bei den Subgruppen der ADVOCATE-Studie

	Prednison^a	Avacopan^a
Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline		
N	134	134
n (%)	76 (56,7)	91 (67,9)
95 %-KI	47,9; 65,2	59,3; 75,7

Unterschied in %	11,2	
95% KI für Unterschied	-0,3; 22,7	
OR	1,6085	
OR 95 %-KI	0,9794; 2,6418	
RR	1,1961	
RR 95 %-KI	0,9918; 1,4424	
RD	0,1119	
RD 95 %-KI	-0,0108; 0,2347	
p-Wert	0,0776	
Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline		
N	30	32
n (%)	14 (46,7)	18 (56,3)
95 %-KI	28,3; 65,7	37,7; 73,6
Unterschied in %	9,6	
95% KI für Unterschied	-15,2; 34,4	
OR	1,4518	
OR 95 %-KI	0,5421; 3,8879	
RR	1,1973	
RR 95 %-KI	0,7424; 1,9310	
RD	0,0958	
RD 95 %-KI	-0,1843; 0,3759	
p-Wert	0,6168	
Patienten mit GPA		
N	90	91
n (%)	52 (57,8)	56 (61,5)
95 %-KI	46,9; 68,1	50,8; 71,6
Unterschied in %	3,8	
95% KI für Unterschied	-10,5; 18,0	
OR	1,1671	
OR 95 %-KI	0,6464; 2,1074	
RR	1,0644	
RR 95 %-KI	0,8388; 1,3507	
RD	0,0376	
RD 95 %-KI	-0,1163; 0,1915	
p-Wert	0,7157	
Patienten mit MPA		
N	74	75

n (%)	38 (51,4)	53 (70,7)
95 %-KI	39,4; 63,1	59,0; 80,6
Unterschied in %	19,3	
95% KI für Unterschied	4,0; 34,7	
OR	2,2543	
OR 95 %-KI	1,1547; 4,4009	
RR	1,3712	
RR 95 %-KI	1,0542; 1,7836	
RD	0,1932	
RD 95 %-KI	0,0262; 0,3602	
p-Wert	0,0245	
Männliche Patienten		
N	88	98
n (%)	50 (56,8)	67 (68,4)
95 %-KI	45,8; 67,3	58,2; 77,4
Unterschied in %	11,5	
95% KI für Unterschied	-2,3; 25,4	
OR	1,6337	
OR 95 %-KI	0,9006; 2,9636	
RR	1,2009	
RR 95 %-KI	0,9591; 1,5038	
RD	0,1155	
RD 95 %-KI	-0,0338; 0,2648	
p-Wert	0,1400	
Weibliche Patienten		
N	76	68
n (%)	40 (52,6)	42 (61,8)
95 %-KI	40,8; 64,2	49,2; 73,3
Unterschied in %	9,1	
95% KI für Unterschied	-7,0; 25,2	
OR	1,4454	
OR 95 %-KI	0,7471; 2,7962	
RR	1,1719	
RR 95 %-KI	0,8849; 1,5521	
RD	0,0913	
RD 95 %-KI	-0,0837; 0,2663	
p-Wert	0,3490	

Patienten aus Nordamerika		
N	25	34
n (%)	15 (60,0)	24 (70,6)
95 %-KI	38,7; 78,9	52,5; 84,9
Unterschied in %	10,6	
95% KI für Unterschied	-14,0; 35,2	
OR	1,5806	
OR 95 %-KI	0,5444; 4,5897	
RR	1,1683	
RR 95 %-KI	0,8008; 1,7044	
RD	0,1059	
RD 95 %-KI	-0,1745; 0,3862	
p-Wert	0,5682	
Patienten aus Europa und Rest der Welt außer Japan		
N	129	121
n (%)	71 (55,0)	77 (63,6)
95 %-KI	46,0; 63,8	54,4; 72,2
Unterschied in %	8,6	
95% KI für Unterschied	-3,5; 20,7	
OR	1,4249	
OR 95 %-KI	0,8597; 2,3617	
RR	1,1553	
RR 95 %-KI	0,9412; 1,4181	
RD	0,0860	
RD 95 %-KI	-0,0433; 0,2153	
p-Wert	0,2100	
Patienten in Europa		
N	123	109
n (%)	68 (55,3)	71 (65,1)
95 %-KI	46,1; 64,3	55,4; 74,0
Unterschied in %	9,9	
95% KI für Unterschied	-2,7; 22,4	
OR	1,5047	
OR 95 %-KI	0,8874; 2,5513	
RR	1,1772	
RR 95 %-KI	0,9554; 1,4507	
RD	0,0985	

RD 95 %-KI	-0,0355; 0,2326	
p-Wert	0,1633	
Patienten in Japan		
N	10	11
n (%)	4 (40,0)	8 (72,7)
95 %-KI	12,2; 73,8	39,0; 94,0
Unterschied in %	32,7	
95% KI für Unterschied	-7,5; 72,9	
OR	3,5079	
OR 95 %-KI	0,6217; 19,7942	
RR	1,7246	
RR 95 %-KI	0,7920; 3,7557	
RD	0,3273	
RD 95 %-KI	-0,1700; 0,8246	
p-Wert	0,2837	
Patienten mit BMI < 30 kg/m²		
N	120	129
n (%)	65 (54,2)	87 (67,4)
95 %-KI	44,8; 63,3	58,6; 75,4
Unterschied in %	13,3	
95% KI für Unterschied	1,2; 25,3	
OR	1,7445	
OR 95 %-KI	1,0455; 2,9109	
RR	1,2430	
RR 95 %-KI	1,0152; 1,5221	
RD	0,1328	
RD 95 %-KI	0,0044; 0,2612	
p-Wert	0,0438	
Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m²		
N	43	36
n (%)	24 (55,8)	21 (58,3)
95 %-KI	39,9; 70,9	40,8; 74,5
Unterschied in %	2,5	
95% KI für Unterschied	-19,4; 24,4	
OR	1,1040	
OR 95 %-KI	0,4564; 2,6706	
RR	1,0458	

RR 95 %-KI	0,7176; 1,5243	
RD	0,0252	
RD 95 %-KI	-0,2193; 0,2697	
p-Wert	1,0000	
Patienten mit Alter ≤ 50 Jahre bei AAV-Diagnosestellung		
N	35	38
n (%)	17 (48,6)	23 (60,5)
95 %-KI	31,4; 66,0	43,4; 76,0
Unterschied in %	12	
95% KI für Unterschied	-10,8; 34,7	
OR	1,6028	
OR 95 %-KI	0,6415; 4,0044	
RR	1,2382	
RR 95 %-KI	0,8149; 1,8814	
RD	0,1195	
RD 95 %-KI	-0,1350; 0,3741	
p-Wert	0,4296	
Patienten mit Alter > 50 Jahre bei AAV-Diagnosestellung		
N	129	128
n (%)	73 (56,6)	86 (67,2)
95 %-KI	47,6; 65,3	58,3; 75,2
Unterschied in %	10,6	
95% KI für Unterschied	-1,2; 22,4	
OR	1,5645	
OR 95 %-KI	0,9442; 2,5925	
RR	1,1860	
RR 95 %-KI	0,9782; 1,4380	
RD	0,1060	
RD 95 %-KI	-0,0198; 0,2318	
p-Wert	0,1051	
Patienten mit Krankheitsdauer von AAV < 1 Jahr		
N	117	117
n (%)	66 (56,4)	71 (60,7)
95 %-KI	46,9; 65,6	51,2; 69,6
Unterschied in %	4,3	
95% KI für Unterschied	-8,3; 16,9	
OR	1,1908	

OR 95 %-KI	0,7091; 1,9997	
RR	1,0752	
RR 95 %-KI	0,8674; 1,3327	
RD	0,0427	
RD 95 %-KI	-0,0919; 0,1774	
p-Wert	0,5956	
Patienten mit Krankheitsdauer von AAV \geq 1 Jahr		
N	47	49
n (%)	24 (51,1)	38 (77,6)
95 %-KI	36,1; 65,9	63,4; 88,2
Unterschied in %	26,5	
95% KI für Unterschied	8,0; 44,9	
OR	3,2112	
OR 95 %-KI	1,3475; 7,6524	
RR	1,5079	
RR 95 %-KI	1,1025; 2,0625	
RD	0,2649	
RD 95 %-KI	0,0594; 0,4703	
p-Wert	0,0124	
Patienten zwischen 18-50 Jahren		
N	28	30
n (%)	14 (50,0)	20 (66,7)
95 %-KI	30,6; 69,4	47,2; 82,7
Unterschied in %	16,7	
95% KI für Unterschied	-8,4; 41,7	
OR	1,9524	
OR 95 %-KI	0,6896; 5,5277	
RR	1,3211	
RR 95 %-KI	0,8528; 2,0465	
RD	0,1667	
RD 95 %-KI	-0,1184; 0,4517	
p-Wert	0,3072	
Patienten zwischen 51-64 Jahren		
N	61	48
n (%)	35 (57,4)	32 (66,7)
95 %-KI	44,1; 70,0	51,6; 79,6
Unterschied in %	9,3	

95% KI für Unterschied	-8,9; 27,5	
OR	1,4703	
OR 95 %-KI	0,6758; 3,1988	
RR	1,1609	
RR 95 %-KI	0,8677; 1,5531	
RD	0,0929	
RD 95 %-KI	-0,1079; 0,2937	
p-Wert	0,4289	
Patienten zwischen 65-74 Jahren		
N	49	60
n (%)	27 (55,1)	39 (65,0)
95 %-KI	40,2; 69,3	51,6; 76,9
Unterschied in %	9,9	
95% KI für Unterschied	-8,5; 28,3	
OR	1,5032	
OR 95 %-KI	0,6990; 3,2327	
RR	1,1752	
RR 95 %-KI	0,8623; 1,6016	
RD	0,0990	
RD 95 %-KI	-0,1038; 0,3018	
p-Wert	0,3927	
Patienten ≥ 75 Jahre		
N	25	26
n (%)	14 (56,0)	17 (65,4)
95 %-KI	34,9; 75,6	44,3; 82,8
Unterschied in %	9,4	
95% KI für Unterschied	-17,3; 36,1	
OR	1,4610	
OR 95 %-KI	0,4835; 4,4147	
RR	1,1614	
RR 95 %-KI	0,7520; 1,7934	
RD	0,0938	
RD 95 %-KI	-0,2124; 0,4001	
p-Wert	0,6896	
Asiatische Patienten		
N	15	17
n (%)	7 (46,7)	12 (70,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

95 %-KI	21,3; 73,4	44,0; 89,7
Unterschied in %	23,9	
95% KI für Unterschied	-9,3; 57,2	
OR	2,5758	
OR 95 %-KI	0,6329; 10,4821	
RR	1,4762	
RR 95 %-KI	0,8155; 2,6722	
RD	0,2392	
RD 95 %-KI	-0,1562; 0,6346	
p-Wert	0,3104	
Weißer/ Kaukasische Patienten		
N	140	138
n (%)	77 (55,0)	91 (65,9)
95 %-KI	46,4; 63,4	57,4; 73,8
Unterschied in %	10,9	
95% KI für Unterschied	-0,5; 22,4	
OR	1,5783	
OR 95 %-KI	0,9741; 2,5574	
RR	1,1977	
RR 95 %-KI	0,9895; 1,4497	
RD	0,1094	
RD 95 %-KI	-0,0120; 0,2308	
p-Wert	0,0814	
Nicht-Hispanische Patienten		
N	157	151
n (%)	84 (53,5)	99 (65,6)
95 %-KI	45,4; 61,5	57,4; 73,1
Unterschied in %	12,1	
95% KI für Unterschied	1,2; 22,9	
OR	1,6485	
OR 95 %-KI	1,0431; 2,6054	
RR	1,2241	
RR 95 %-KI	1,0171; 1,4733	
RD	0,1206	
RD 95 %-KI	0,0053; 0,2359	
p-Wert	0,0415	
Patienten mit BVAS < 15 bei Baseline		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

N	74	82
n (%)	37 (50,0)	52 (63,4)
95 %-KI	38,1; 61,9	52,0; 73,8
Unterschied in %	13,4	
95% KI für Unterschied	-2,0; 28,9	
OR	1,7213	
OR 95 %-KI	0,9116; 3,2501	
RR	1,2642	
RR 95 %-KI	0,9571; 1,6700	
RD	0,1341	
RD 95 %-KI	-0,0331; 0,3014	
p-Wert	0,1265	
Patienten mit BVAS \geq 15 bei Baseline		
N	90	84
n (%)	53 (58,9)	57 (67,9)
95 %-KI	48,0; 69,2	56,8; 77,6
Unterschied in %	9	
95% KI für Unterschied	-5,3; 23,2	
OR	1,4656	
OR 95 %-KI	0,7907; 2,7164	
RR	1,1511	
RR 95 %-KI	0,9190; 1,4418	
RD	0,0897	
RD 95 %-KI	-0,0643; 0,2437	
p-Wert	0,2853	
Patienten mit VDI = 0 bei Baseline		
N	97	112
n (%)	59 (60,8)	72 (64,3)
95 %-KI	50,4; 70,6	54,7; 73,1
Unterschied in %	3,5	
95% KI für Unterschied	-9,7; 16,6	
OR	1,1583	
OR 95 %-KI	0,6625; 2,0253	
RR	1,0560	
RR 95 %-KI	0,8562; 1,3025	
RD	0,0346	
RD 95 %-KI	-0,1066; 0,1758	

p-Wert	0,7095	
Patienten mit VDI > 0 bei Baseline		
N	66	53
n (%)	30 (45,5)	36 (67,9)
95 %-KI	33,1; 58,2	53,7; 80,1
Unterschied in %	22,5	
95% KI für Unterschied	5,1; 39,9	
OR	2,4960	
OR 95 %-KI	1,1842; 5,2610	
RR	1,4875	
RR 95 %-KI	1,0815; 2,0460	
RD	0,2247	
RD 95 %-KI	0,0338; 0,4156	
p-Wert	0,0235	
Patienten mit eGFR < 30 mL/min/1,73 m² bei Baseline		
N	48	52
n (%)	29 (60,4)	35 (67,3)
95 %-KI	45,3; 74,2	52,9; 79,7
Unterschied in %	6,9	
95% KI für Unterschied	-11,9; 25,7	
OR	1,3409	
OR 95 %-KI	0,5969; 3,0121	
RR	1,1117	
RR 95 %-KI	0,8291; 1,4907	
RD	0,0689	
RD 95 %-KI	-0,1393; 0,2771	
p-Wert	0,6109	
Patienten mit eGFR 30-59 mL/min/1,73 m² bei Baseline		
N	57	56
n (%)	31 (54,4)	40 (71,4)
95 %-KI	40,7; 67,6	57,8; 82,7
Unterschied in %	17	
95% KI für Unterschied	-0,5; 34, 6	
OR	2,0649	
OR 95 %-KI	0,9551; 4,4646	
RR	1,3085	
RR 95 %-KI	0,9826; 1,7423	

RD	0,1704	
RD 95 %-KI	-0,0225; 0,3634	
p-Wert	0,0930	
Patienten mit eGFR > 59 mL/min/1,73 m² bei Baseline		
N	58	55
n (%)	30 (51,7)	31 (56,4)
95 %-KI	38,2; 65,0	42,3; 69,7
Unterschied in %	4,6	
95% KI für Unterschied	-13,7; 23,0	
OR	1,2014	
OR 95 %-KI	0,5764; 2,5042	
RR	1,0886	
RR 95 %-KI	0,7778; 1,5236	
RD	0,0464	
RD 95 %-KI	-0,1549; 0,2477	
p-Wert	0,7598	
Patienten mit Hämaturie < 10 RBCs/hpf bei Baseline		
N	58	50
n (%)	27 (46,6)	28 (56,0)
95 %-KI	33,3; 60,1	41,3; 70,0
Unterschied in %	9,4	
95% KI für Unterschied	-9,4; 28,3	
OR	1,4509	
OR 95 %-KI	0,6832; 3,0811	
RR	1,2005	
RR 95 %-KI	0,8340; 1,7283	
RD	0,0945	
RD 95 %-KI	-0,1123; 0,3013	
p-Wert	0,4317	
Patienten mit Hämaturie ≥ 10 RBCs/hpf bei Baseline		
N	96	100
n (%)	57 (59,4)	69 (69,0)
95 %-KI	48,9; 69,3	59,0; 77,9
Unterschied in %	9,6	
95% KI für Unterschied	-3,7; 23,0	
OR	1,5157	
OR 95 %-KI	0,8451; 2,7184	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

RR	1,1606	
RR 95 %-KI	0,9409; 1,4316	
RD	0,0963	
RD 95 %-KI	-0,0476; 0,2401	
p-Wert	0,2089	
Patienten mit UACR < 10 mg/g Kreatinin bei Baseline		
N	15	11
n (%)	8 (53,3)	5 (45,5)
95 %-KI	26,6; 78,7	16,7; 76,6
Unterschied in %	-7,9	
95% KI für Unterschied	-46,7; 30,9	
OR	0,7466	
OR 95 %-KI	0,1664; 3,3500	
RR	0,8721	
RR 95 %-KI	0,4103; 1,8537	
RD	-0,0788	
RD 95 %-KI	-0,5453; 0,3877	
p-Wert	1,0000	
Patienten mit UACR 10-300 mg/g Kreatinin bei Baseline		
N	66	57
n (%)	38 (57,6)	35 (61,4)
95 %-KI	44,8; 69,7	47,6; 74,0
Unterschied in %	3,8	
95% KI für Unterschied	-13,5; 21,2	
OR	1,1680	
OR 95 %-KI	0,5704; 2,3913	
RR	1,0664	
RR 95 %-KI	0,7989; 1,4235	
RD	0,0383	
RD 95 %-KI	-0,1518; 0,2284	
p-Wert	0,8050	
Patienten mit UACR > 300 mg/g Kreatinin bei Baseline		
N	74	82
n (%)	42 (56,8)	57 (69,5)
95 %-KI	44,7; 68,2	58,4; 79,2
Unterschied in %	12,8	
95% KI für Unterschied	-2,3; 27,8	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

OR	1,7243	
OR 95 %-KI	0,8977; 3,3120	
RR	1,2217	
RR 95 %-KI	0,9581; 1,5579	
RD	0,1276	
RD 95 %-KI	-0,0359; 0,2910	
p-Wert	0,1374	
Patienten mit Ratio (MCP-1 im Urin):Kreatinin < Median aller Patienten bei Baseline		
N	79	77
n (%)	42 (53,2)	52 (67,5)
95 %-KI	41,6; 64,5	55,9; 77,8
Unterschied in %	14,4	
95% KI für Unterschied	-0,8; 29,5	
OR	1,8166	
OR 95 %-KI	0,9527; 3,4641	
RR	1,2672	
RR 95 %-KI	0,9807; 1,6373	
RD	0,1437	
RD 95 %-KI	-0,0210; 0,3083	
p-Wert	0,0950	
Patienten mit Ratio (MCP-1 im Urin):Kreatinin ≥ Median aller Patienten bei Baseline		
N	77	80
n (%)	44 (57,1)	50 (62,5)
95 %-KI	45,4; 68,4	51,0; 73,1
Unterschied in %	5,4	
95% KI für Unterschied	-10,0; 20,7	
OR	1,2465	
OR 95 %-KI	0,6607; 2,3517	
RR	1,0925	
RR 95 %-KI	0,8465; 1,4101	
RD	0,0536	
RD 95 %-KI	-0,1124; 0,2195	
p-Wert	0,6018	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall, BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; VDI: Vasculitis Damage Index; UACR: urinäres Albumin Kreatinin Verhältnis; RBCs/hpf: red blood cells / high pressure field OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, RD: Risikounterschied, Peto-OR: Peto Odds Ratio		
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine		

Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

Tabelle 4-124 zeigt in einer Gesamtschau die anhaltende Remission gemessen zu Studienwoche 52 bei den Subgruppen der ADVOCATE-Studie. Der Anteil der Patienten, die eine anhaltende Krankheitsremission in Woche 52 erreichen, ist definiert als Remission in Woche 26 ohne Rückfall in Woche 52 (basierend auf einen BVAS-Gesamtscore von null Punkten und keine Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung von AAV innerhalb von vier Wochen vor Woche 26 und vor Woche 52). Insgesamt wurden für alle erhobenen Subgruppen die Anzahl der Patienten und die Anzahl prozentual bezogen auf die gesamte Population der Prednison- und Avacopan-Gruppe angegeben und statistisch verglichen.

In der Subgruppe der Patienten mit Nierenerkrankungen zur Baseline berichteten 76/134 Patienten (56,7 %) der Prednison-Gruppe und 91/134 Patienten (67,9 %) der Avacopan-Gruppe von einer anhaltenden Remission zu Studienwoche 52. Der Unterschied von 11,2 % zwischen den Behandlungsgruppen war mit einem p-Wert von 0,08 knapp nicht-signifikant. 14/30 Patienten (46,7 %) der Prednison-Gruppe und 18/32 Patienten (56,3 %) der Avacopan-Gruppe ohne Nierenerkrankung zur Baseline berichteten zu Studienwoche ebenfalls von einer anhaltenden Remission.

GPA-Patienten wiesen bei 52/90 Patienten (57,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 56/92 Patienten (61,5 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission auf. In der Gruppe der Patienten mit MPA wurde bei 38/74 Patienten (51,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 53/75 Patienten (70,7 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission ermittelt. Der Unterschied von 19,3 % war in der Subgruppe der MPA-Patienten zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant (95 %-KI = [4,0; 34,7]; p = 0,02).

50/88 männliche Patienten (56,7 %) der Prednison-Gruppe und 67/98 männliche Patienten (68,4 %) der Avacopan-Gruppe sowie 40/76 weibliche Patienten (52,6 %) der Prednison-Gruppe und 42/68 weibliche Patienten (61,8 %) der Avacopan-Gruppe erreichten eine anhaltende Remission zu Studienwoche 52.

In Abhängigkeit der Region der Patienten wurde bei 15/25 nordamerikanischen Patienten (60,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 24/34 nordamerikanischen Patienten (70,6 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission berichtet. Bei den Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan wurde bei 71/129 Patienten (55,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 77/121 Patienten (63,6 %) der Avacopan-Gruppe ein anhaltender BVAS-Wert von Null gemessen. Auch bei 68/123 europäischen Patienten (55,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 71/109 europäischen Patienten (65,1 %) der Avacopan-Gruppe wurde eine anhaltende Remission erzielt. Die anhaltende Remission wurde ebenfalls bei 4/10 japanischen Patienten (40,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 8/11 japanischen Patienten (72,7 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt.

Bei Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² konnte eine anhaltende Remission bei 65/120 Patienten (54,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 87/129 Patienten (65,1 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert werden. Dieser prozentuale Unterschied von 13,3 % war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (95 %-KI = [1,2; 25,3]; p = 0,04). In der Subgruppe BMI ≥ 30 kg/m² lag kein signifikanter Behandlungseffekt vor. Hier waren die Ergebnisse der Prednison-Gruppe mit 24/43 Patienten (55,8 %) und der Avacopan-Gruppe mit 21/36 Patienten (58,3 %) vergleichbar.

In den Subgruppen in Abhängigkeit des Alters bei AAV-Diagnosestellung wurde eine anhaltende Remission zu Studienwoche 52 bei 17/35 Patienten (48,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 23/38 Patienten (60,5 %) der Avacopan-Gruppe mit Alter ≤ 50 Jahre bei AAV-Diagnosestellung beobachtet. Wiederum 73/129 Patienten (56,6 %) der Prednison-Gruppe und 86/128 Patienten (67,2 %) der Avacopan-Gruppe mit Alter > 50 Jahre bei AAV-Diagnosestellung konnten eine anhaltende Remission vorweisen. Die Behandlungsunterschiede waren in dieser Subgruppe allerdings nicht statistisch signifikant.

In der Subgruppe der Patienten mit einer Krankheitsdauer von AAV < 1 Jahr erreichten 66/117 Patienten (56,4 %) der Prednison-Gruppe und 71/117 Patienten (60,7 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission. In der Subgruppe der Patienten mit einer Krankheitsdauer von AAV ≥ 1 Jahr wurden unter der Behandlung mit Avacopan signifikant häufiger eine anhaltende Remission dokumentiert als unter der Behandlung mit Prednison (95 %-KI = [8,0; 44,9]; p = 0,01). 24/47 Patienten (51,1 %) der Prednison-Gruppe und 38/49 Patienten (77,6 %) der Avacopan-Gruppe erreichten eine anhaltende Remission, was einem mittleren prozentualen Behandlungsunterschied von 26,5 % entsprach.

In der Altersgruppe zwischen 18-50 Jahren wurden in der Prednison-Gruppe bei 14/28 Patienten (50,0 %) in der Avacopan-Gruppe bei 20/30 Patienten (66,7 %) eine anhaltende Remission erreicht. In der Subgruppe der Patienten zwischen 51-64 Jahren wurde bei 35/61 Patienten (57,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 32/48 Patienten (66,7 %) der Avacopan-Gruppe sowie in der Subgruppe Patienten zwischen 65-74 Jahren bei 27/49 Patienten (55,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 39/60 Patienten (65,0 %) der Avacopan-Gruppe von einer anhaltenden Remission berichtet. In der Subgruppe der Patienten ≥ 75 Jahre wurden bei 14/25 Patienten (56,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 17/26 Patienten (65,4 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission erreicht.

In der Subgruppe der asiatischen Patienten erlangten 7/15 Patienten (46,7 %) der Prednison-Gruppe und 12/17 Patienten (70,6 %) der Avacopan-Gruppe einen anhaltenden BVAS-Wert von Null. Weiße/ Kaukasische Patienten berichteten zu Studienwoche 52 bei 77/140 Patienten (55,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 91/138 Patienten (65,9 %) der Avacopan-Gruppe von einer anhaltenden Remission. Der Unterschied von 10,9 % war hier nur knapp nicht-signifikant (p = 0,08).

Bei nicht-hispanischen wurde bei 84/157 Patienten (53,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 99/151 Patienten (65,9 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission erreicht. Der

durchschnittliche Behandlungsunterschied von 12,1 % war in der Subgruppe der nicht-hispanischen Patienten statistisch signifikant (95 %-KI = [1,2; 22,9]; $p = 0,04$).

In der Subgruppe der Patienten mit einem BVAS < 15 zur Baseline wurden bei 37/74 Patienten (50,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 52/82 Patienten (63,4 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission festgestellt. In der Subgruppe der Patienten mit einem BVAS ≥ 15 zur Baseline fiel der Anteil der Patienten mit einer anhaltenden Remission höher aus. Hier lag bei 52/90 Patienten (58,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 57/84 Patienten (67,9 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission vor.

Von den Patienten mit einem VDI = 0 zur Baseline erreichten 59/97 Patienten (60,8 %) der Prednison-Gruppe und 72/112 Patienten (64,3 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission. Patienten mit einem VDI > 0 zur Baseline zeigten hingegen unter der Behandlung mit Prednison nur bei 30/66 Patienten (45,5 %) eine anhaltende Remission. Wurde den Patienten dieser Subgruppe Avacopan verabreicht, so wurde bei 36/53 Patienten (67,9 %) eine anhaltende Remission dokumentiert. Der mittlere prozentuale Behandlungsunterschied von 22,5 % war in der Subgruppe der Patienten mit VDI > 0 bei Baseline statistisch signifikant (95 %-KI = [5,1; 39,9]; $p = 0,02$).

Bei Patienten mit einer eGFR < 30 mL/min/1,73 m² zur Baseline wurde zu Studienwoche 52 bei 29/48 Patienten (60,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 35/52 Patienten (67,3 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission ermittelt. Die anhaltende Remission wurde bei 31/57 Patienten (54,4 %) der Prednison-Gruppe mit einer eGFR von 30-59 mL/min/1,73 m² zur Baseline erreicht. In dieser Subgruppe wurde eine deutlich höhere Anzahl von Patienten mit einer anhaltenden Remission ermittelt, wenn die Patienten mit Avacopan behandelt wurden, und zwar bei 40/56 Patienten (71,4 %). Allerdings war dieser Behandlungsunterschied von mittleren 17 % knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,09$). 30/58 Patienten (51,7 %) der Prednison-Gruppe und 31/55 Patienten (56,4 %) der Avacopan-Gruppe mit einer eGFR > 59 mL/min/1,73 m² zur Baseline wiesen zu Studienwoche 52 eine anhaltende Remission auf.

In der Subgruppe der Patienten mit Hämaturie < 10 RBCs/hpf zur Baseline wurde bei 27/58 Patienten (46,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 28/50 Patienten (56,0 %) der Avacopan-Gruppe von einer anhaltenden Remission zu Studienwoche 52 berichtet. Die anhaltende Remission wurde ebenfalls bei 57/96 Patienten (59,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 69/100 Patienten (69,0 %) der Avacopan-Gruppe der Patienten mit Hämaturie ≥ 10 RBCs/hpf zur Baseline protokolliert. Die Behandlungsunterschiede waren in diesen Subgruppen nicht statistisch signifikant.

8/15 Patienten mit einer UACR < 10 mg/g Kreatinin zur Baseline (53,3 %) der Prednison-Gruppe und 5/11 Patienten mit einer UACR < 10 mg/g Kreatinin zur Baseline (45,5 %) der Avacopan-Gruppe erzielten eine anhaltende Remission. In der Subgruppe der Patienten mit UACR von 10-300 mg/g Kreatinin zur Baseline wurde bei 38/66 Patienten (57,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 35/57 Patienten (61,4 %) der Avacopan-Gruppe sowie bei Patienten mit UACR > 300 mg/g Kreatinin zur Baseline bei 42/74 Patienten (56,8 %) der Prednison-

Gruppe und bei 57/82 Patienten (69,5 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission dokumentiert.

Bei den Patienten mit einer Ratio (MCP-1 im Urin): Kreatinin < Median aller Patienten bei Baseline wiesen in der Prednison-Gruppe 42/79 Patienten (53,2 %) und in der Avacopan-Gruppe 52/77 Patienten (67,5 %) eine anhaltende Remission auf. Der mittlere Behandlungsunterschied von 14,4 % war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei 44/77 Patienten (57,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 50/80 Patienten (62,6 %) der Avacopan-Gruppe mit einer Ratio (MCP-1 im Urin): Kreatinin \geq Median aller Patienten bei Baseline wurde eine anhaltende Remission erreicht.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Gesamtschau der Ergebnisse aller Subgruppen zeigt sich, dass bei bestimmten Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede hinsichtlich der anhaltenden Remission zu Studienwoche 52 zugunsten Avacopans vorliegen. So profitierten Patienten mit MPA ($p = 0,02$), Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² ($p = 0,04$), Patienten mit Krankheitsdauer von AAV ≥ 1 Jahr ($p = 0,01$), nicht-hispanische Patienten ($p = 0,04$) und Patienten mit VDI > 0 bei Baseline ($p = 0,02$) signifikant von der Behandlung mit Avacopan.

Bei mehreren Subgruppen wurde hingegen nur knapp eine Signifikanz verfehlt. Dieser numerische Vorteil der Avacopan-Gruppe wurde mit einem mittleren Behandlungsunterschied von 11,2 % bei den Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline ($p = 0,08$), von 10,9 % bei den weißen/kaukasischen Patienten ($p = 0,08$), von 17 % bei Patienten mit einer eGFR von 30-59 mL/min/1,73 m² zur Baseline ($p = 0,09$) und von 14,4 % bei Patienten mit einer Ratio (MCP-1 im Urin): Kreatinin < Median aller Patienten bei Baseline ($p = 0,09$) erreicht. In allen weiteren Subgruppen waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, wobei der Anteil an Patienten mit einer anhaltenden Remission zu Woche 52 in der Avacopan-Gruppe stets höher war als in der Prednison-Gruppe.

Innerhalb der verschiedenen Subgruppenkategorien gab es unabhängig von den Behandlungsarmen ebenfalls numerische Unterschiede. Beispielsweise zeigten Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline häufiger eine anhaltende Remission als Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline. Ebenfalls zeigten prozentual mehr Patienten mit MPA eine anhaltende Remission im Vergleich zu Patienten mit GPA, wobei bei MPA Patienten unter Avacopan ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit einer anhaltenden Remission beobachtet wurden. Ein Behandlungsunterschied in Abhängigkeit vom Geschlecht lag nicht vor. In den Subgruppen nach Region hatten die nordamerikanischen und die japanischen Patienten einen numerischen Vorteil im Vergleich zu den anderen Regionen, jedoch ist bei diesen Ergebnissen die Aussagekraft aufgrund der kleinen Populationsgröße eingeschränkt. Eine größere Anzahl an Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² erreichten eine anhaltende Remission als Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m². Patienten mit einer längeren AAV-Krankheitsdauer von über einem Jahr und einem höheren Alter bei der AAV-Diagnosestellung konnten ebenfalls häufiger eine anhaltende Remission vorweisen als Patienten der Subgruppen mit kürzerer AAV-

Krankheitsdauer bzw. jüngeren Alters zur AAV-Diagnosestellung. Das Lebensalter der Patienten hatte keinen Einfluss auf die anhaltende Remission. Ebenfalls schienen die Herkunft der Patienten oder deren ethnischer Hintergrund keinen Einfluss auf die anhaltende Remission zu haben. In den Subgruppen in Abhängigkeit des BVAS-Wertes bzw. des VDI zur Baseline waren die Ergebnisse miteinander vergleichbar. In der Subgruppenkategorie in Abhängigkeit der eGFR zur Baseline erreichten die meisten Patienten mit einer eGFR von 30-59 ml/min/1,73 m² eine anhaltende Remission. Bei den Patienten mit einer Hämaturie von ≥ 10 RBCs/hpf zur Baseline zeigten diese vermehrt eine anhaltende Remission im Vergleich zu Patienten mit einer Hämaturie von < 10 RBCs/hpf zur Baseline. In den Subgruppen der Patienten in Abhängigkeit von der UACR wurde eine Korrelation zwischen dem UACR Kreatinin Wert und dem Anteil an Patienten mit einer anhaltenden Remission beobachtet – je höher der Wert, desto häufiger war eine anhaltende Remission eingetreten. Die Patienten mit einer Ratio (MCP-1 im Urin): Kreatinin $<$ Median zeigten hinsichtlich der anhaltenden Remission keinen Unterschied zu den Patienten mit einer Ratio (MCP-1 im Urin): Kreatinin \geq Median aller Patienten zur Baseline.

4.3.1.3.2.3 Glukokortikoidtoxizität – Subgruppenanalyse RCT

Krankheitsspezifische Subgruppen der ADVOCATE-Studie

Subgruppen nach Begleitmedikation

Tabelle 4-125: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 107)	Avacopan ^a (N = 107)	Prednison ^a (N = 107)	Avacopan ^a (N = 107)
Woche 13				
n	106	103	106	103
MW	35,6	25,7	22,9	11,6
SD	34,98	30,74	41,30	35,00
SEM	3,40	3,03	4,01	3,45
Min	0	0	-64	-52
Median	29,0	17,0	13,5	10,0
Max	169	153	169	122
MW-Unterschied	-9,90		-11,30	
MW-Unterschied p-Wert	0,0309		0,0338	
Gepoolter SEM	4,5542		5,2899	
Hedges' g	-0,2991		-0,2938	
Hedges' g SEM	0,1391		0,1391	

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 107)	Avacopan ^a (N = 107)	Prednison ^a (N = 107)	Avacopan ^a (N = 107)
Hedges' g 95 %-KI	-0,5734; -0,0248		-0,5680; -0,0196	
26 Wochen				
n	102	102	102	102
MW	52,9	36,8	19,8	11,7
SD	49,73	36,57	43,52	34,56
SEM	4,92	3,62	4,31	3,42
Min	0	0	-104	-51
Median	37,5	29,0	18,5	10,0
Max	247	185	147	185
MW-Unterschied	-16,10		-8,10	
MW-Unterschied p-Wert	0,0090		0,1425	
Gepoolter SEM	6,1083		5,5020	
Hedges' g	-0,3677		-0,2054	
Hedges' g SEM	0,1412		0,1404	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6461; -0,0893		-0,4822; 0,0715	
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population), n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex</p> <p>^aSowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p>				

Die Glukokortikoidtoxizität wurde mit dem Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) analysiert. Bei der Analyse werden zwei GTI-Scores verwendet: der kumulative Worsening Score und der Aggregate Improvement Score. Die zeitliche Veränderung (Woche 13 bis Woche 26) der Glukokortikoidtoxizität wird bei jeder Komponente (Body-Mass-Index (BMI), Glukosetoleranz, Blutdruck, Lipide, Knochendichte, Steroid-Myopathie, Hauttoxizität, Neuropsychiatrische Wirkungen und Infektionen) des GTI positiv oder negativ bewertet. Insgesamt kann mit dem GTI eine Punktzahl von -36 bis 439 erreicht werden. Die gesamte Punktzahl des Improvement Scores kann sowohl positiv als auch negativ sein. Der Worsening Score wiederum erhöht sich kontinuierlich über die Zeit oder bleibt gleich, wenn keine weiteren Nebenwirkungen durch Glukokortikoide auftreten.

Tabelle 4-125 fasst die Ergebnisse der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation zusammen.

Bei Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation lag der Mittelwert des GTI Worsening Score zu Woche 13 bei 106/107 Patienten der Prednison-Gruppe bei 35,6 Punkten (SD = 34,98) und bei 103/107 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 25,7 Punkten (SD = 30,74). Insgesamt fiel der Worsening Score bei Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation der Avacopan-Gruppe mit einem Unterschied von mittleren -9,90 Punkten statistisch signifikant ($p = 0,03$) niedriger aus als bei den Patienten der Prednison-Gruppe. Zu Woche 26 stieg der GTI Worsening Score im Vergleich zu Woche 13 in beiden Behandlungsgruppen an. Dieser betrug jedoch ebenfalls im Vergleich zwischen den Gruppen statistisch signifikant ($p = 0,009$) weniger Punkte in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe (MW-Unterschied -16,10 Punkte), und zwar stand dieser bei 102/107 Patienten der Prednison-Gruppe bei durchschnittlich 52,9 Punkten (SD = 49,73) und bei 102/107 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 36,8 Punkten (SD = 36,57).

Der GTI Improvement Score betrug zu Woche 13 bei 106/107 Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation der Prednison-Gruppe durchschnittlich 22,9 Punkte (SD = 41,30) und bei 103/107 Patienten der Avacopan-Gruppe 11,6 Punkte (SD = 35,00). Der Unterschied von -11,30 Punkten war hier zugunsten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,03$). Im Vergleich zu Woche 26 änderte sich der GTI Improvement Score in beiden Gruppen nur geringfügig. Bei 102/107 Patienten der Prednison-Gruppe lag dieser durchschnittlich bei 19,8 Punkten (SD = 43,52) und bei 102/107 Patienten der Avacopan-Gruppe bei mittleren 11,7 Punkten (SD = 34,56).

Tabelle 4-126: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 57)	Avacopan ^a (N = 59)	Prednison ^a (N = 57)	Avacopan ^a (N = 59)
Woche 13				
n	55	57	55	57
MW	41,5	28,6	27,6	10,0
SD	36,40	32,98	40,38	41,06
SEM	4,91	4,37	5,45	5,44
Min	0	0	-62	-87
Median	31,0	19,0	20,0	8,0
Max	151	122	141	122
MW-Unterschied	-12,90		-17,60	
MW-Unterschied p-Wert	0,0522		0,0242	
Gepoolter SEM	6,5731		7,7004	
Hedges' g	-0,3691		-0,4289	

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 57)	Avacopan ^a (N = 59)	Prednison ^a (N = 57)	Avacopan ^a (N = 59)
Hedges' g SEM	0,1906		0,1912	
Hedges' g 95 %-KI	-0,7468; 0,0087		-0,8078; -0,0501	
26 Wochen				
n	51	52	51	52
MW	64,4	45,6	32,6	12,2
SD	58,19	42,52	47,75	45,59
SEM	8,15	5,90	6,69	6,32
Min	0	0	-62	-87
Median	50,0	34,5	27,0	5,0
Max	226	163	147	163
MW-Unterschied	-18,80		-20,40	
MW-Unterschied p-Wert	0,0646		0,0289	
Gepoolter SEM	10,0614		9,2032	
Hedges' g	-0,3666		-0,4338	
Hedges' g SEM	0,1987		0,1994	
Hedges' g 95 %-KI	-0,7608; 0,0276		-0,8293; -0,0383	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population), n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Tabelle 4-126 zeigt die Daten der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation.

Der Mittelwert des GTI Worsening Score wurde bei den Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation zu Woche 13 bei 55/57 Patienten der Prednison-Gruppe bei 41,5 Punkten (SD = 36,40) und bei 57/59 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 28,6 Punkten (SD = 32,98) dokumentiert. Der Unterschied von mittleren -12,90 Punkte bei den Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation war sehr knapp zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch nicht-signifikant (p = 0,0522). Weiter zu Woche 26 erhöhte sich der GTI Worsening Score im Vergleich zu Woche 13 in beiden Behandlungsgruppen. Dieser stand dann bei 51/57 Patienten der Prednison-Gruppe bei durchschnittlich 64,4 Punkten (SD = 58,19) und bei 52/59 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 45,6 Punkten (SD = 42,52). Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von mittleren -18,80 Punkten bei den Patienten

mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch nur knapp nicht-signifikant ($p = 0,06$).

Bei den Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation betrug der Mittelwert des GTI Improvement Scores zu Woche 13 bei 55/57 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 27,6 Punkte (SD = 40,38) und bei 57/59 Patienten der Avacopan-Gruppe mittlere 10,0 Punkte (SD = 41,06). Zwischen den Behandlungsarmen bestand dabei ein Unterschied von -17,60 Punkten und war hier zugunsten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,02$). Im Vergleich zu Woche 26 erhöhte sich der Mittelwert des GTI Improvement Scores in beiden Behandlungsgruppen, und zwar bei 51/57 Patienten der Prednison-Gruppe auf durchschnittlich 32,6 Punkte (SD = 47,75) und bei 52/59 Patienten der Avacopan-Gruppe auf mittlere 12,2 Punkte (SD = 32,6). Hier war der Unterschied von -20,40 Punkten ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,03$).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Begleitmedikation

Insgesamt hatte die Avacopan-Gruppe der Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation einen statistisch signifikant geringeren GTI Worsening Score zu Woche 13 (MW-Unterschied -9,90 Punkte, $p = 0,03$) und Woche 26 (MW-Unterschied -16,10 Punkte, $p = 0,009$) als die Prednison-Gruppe und somit eine geringere Glukokortikoidtoxizität. Der GTI-Improvement Score fiel in der Avacopan Gruppe ebenfalls geringer aus als in der Prednison-Gruppe. Der mittlere Unterschied war zu Woche 13 (MW-Unterschied -11,30 Punkte) zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,03$); zu Woche 26 konnte der Vorteil der Avacopan-Gruppe jedoch nur numerisch (MW-Unterschied -8,10 Punkte) gezeigt werden. Zusammenfassend erlebten die Patienten der Avacopan-Gruppe Glukokortikoid-induzierte Toxizitäten seltener als die Patienten der Prednison-Gruppe.

Bei den Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation fiel der durchschnittliche GTI Worsening Score in der Avacopan-Gruppe geringer aus als in der Prednison-Gruppe. Der Behandlungsunterschied betrug zu Woche 13 -12,90 Punkte zugunsten der Avacopan-Gruppe und war nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,0522$). Zu Woche 26 war der Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen von mittleren -18,80 Punkten bei den Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation zugunsten der Avacopan-Behandlung ebenfalls statistisch nur knapp nicht-signifikant ($p = 0,06$). Der GTI Improvement Score zeigt dagegen eine statistisch signifikante höhere Punktzahl bei den Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation und somit ebenfalls weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide. Dieser war zu Woche 13 um -17,60 Punkte statistisch signifikant ($p = 0,02$) niedriger in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Zu Woche 26 war der GTI Improvement Scores mit einem Unterschied von -20,40 Punkten ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,03$) niedriger in der Avacopan-Gruppe. Somit erlitten die Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation insgesamt weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe.

In beiden Subgruppen nach Begleitmedikation erlitten die Patienten weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide unter der Therapie mit Avacopan als unter der Therapie mit Prednison. Im Vergleich der Subgruppen zeigten die Patienten mit Rituximab einen leichten Vorteil im Vergleich zu den Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation, weil mehr statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorlagen.

Subgruppen nach AAV-Typ

Tabelle 4-127: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit GPA

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 90)	Avacopan ^a (N = 91)	Prednison ^a (N = 90)	Avacopan ^a (N = 91)
Woche 13				
n	88	87	88	87
MW	31,3	23,1	18,8	9,5
SD	29,09	27,85	35,49	33,19
SEM	3,10	2,99	3,78	3,56
Min	0	0	-64	-44
Median	24,0	10,0	10,0	9,0
Max	124	120	122	120
MW-Unterschied	-8,20		-9,30	
MW-Unterschied p-Wert	0,0586		0,0750	
Gepoolter SEM	4,3070		5,1925	
Hedges' g	-0,2865		-0,2695	
Hedges' g SEM	0,1520		0,1519	
Hedges' g 95 %-KI	-0,5865; 0,0134		-0,5693; 0,0303	
26 Wochen				
n	87	85	87	85
MW	46,7	32,6	21,6	7,6
SD	41,48	30,00	42,85	26,34
SEM	4,45	3,25	4,59	2,86
Min	0	0	-104	-51
Median	31,0	29,0	20,0	10,0
Max	186	147	146	73
MW-Unterschied	-14,10		-14,00	
MW-Unterschied	0,0114		0,0105	

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 90)	Avacopan ^a (N = 91)	Prednison ^a (N = 90)	Avacopan ^a (N = 91)
p-Wert				
Gepoolter SEM		5,5104		5,4081
Hedges' g		-0,3871		-0,3910
Hedges' g SEM		0,1539		0,1540
Hedges' g 95 %-KI		-0,6909; -0,0832		-0,6949; -0,0871
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex ^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Tabelle 4-127 beschreibt die Ergebnisse der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit GPA.

Der GTI Worsening Score betrug zu Woche 13 bei 88/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 31,3 Punkte (SD = 29,09) und bei 87/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 23,1 Punkte (SD = 27,85). Der Unterschied von mittleren -8,20 Punkten war zugunsten der Avacopan-Behandlung nur sehr knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,06$). Zu Woche 26 erhöhte sich der GTI Worsening Score im Vergleich zu Woche 13 in beiden Behandlungsgruppen. Bei 87/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe stand dieser durchschnittlich bei 46,7 Punkten (SD = 41,48) und bei 85/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 32,6 Punkten (SD = 30,00). Der Unterschied von -14,10 Punkten war hier zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,01$).

Bei den Patienten mit GPA stand der Mittelwert des GTI Improvement Scores zu Woche 13 bei 88/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe bei 18,8 Punkten (SD = 35,49) und bei 87/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe bei 9,5 Punkten (SD = 33,19). Im Vergleich zu Woche 26 erhöhte sich der Mittelwert des GTI Improvement Scores in der Prednison-Gruppe und reduzierte sich in der Avacopan-Gruppe, dementsprechend bei 87/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe auf durchschnittlich 21,6 Punkte (SD = 42,85) und bei 85/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe auf mittlere 7,6 Punkte (SD = 26,34). Hier war der Unterschied von -14,00 Punkten statistisch signifikant ($p = 0,01$).

Tabelle 4-128: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPA

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 74)	Avacopan ^a (N = 75)	Prednison ^a (N = 74)	Avacopan ^a (N = 75)
Woche 13				
n	73	73	73	73
MW	45,2	31,0	31,4	12,8
SD	40,81	35,05	45,94	41,55
SEM	4,78	4,10	5,38	4,86
Min	0	0	-62	-87
Median	37,0	19,0	29,0	9,0
Max	169	153	169	122
MW-Unterschied	-14,20		-18,60	
MW-Unterschied p-Wert	0,0257		0,0113	
Gepoolter SEM	6,2975		7,2501	
Hedges' g	-0,3713		-0,4224	
Hedges' g SEM	0,1669		0,1674	
Hedges' g 95 %-KI	-0,7013; -0,0413		-0,7532; -0,0916	
26 Wochen				
n	66	69	66	69
MW	70,0	48,7	27,4	17,1
SD	62,65	46,10	48,31	49,24
SEM	7,71	5,55	5,95	5,93
Min	0	0	-76	-87
Median	40,5	32,0	18,5	10,0
Max	247	185	147	185
MW-Unterschied	-21,30		-10,30	
MW-Unterschied p-Wert	0,0266		0,2223	
Gepoolter SEM	9,4998		8,4004	
Hedges' g	-0,3864		-0,2098	
Hedges' g SEM	0,1738		0,1726	
Hedges' g 95 %-KI	-0,7301; -0,0427		-0,5513; 0,1317	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation				

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 74)	Avacopan ^a (N = 75)	Prednison ^a (N = 74)	Avacopan ^a (N = 75)
in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Tabelle 4-128 stellt die Ergebnisse der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit MPA dar.

Der GTI Worsening Score machte zu Woche 13 bei 73/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt 45,2 Punkte (SD = 40,81) und bei 73/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe mittlere 31,0 Punkte (SD = 35,05) aus. Der Unterschied von mittleren -14,20 Punkten war zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,03$). Zu Woche 26 erhöhte sich der GTI Worsening Score im Vergleich zu Woche 13 in beiden Behandlungsgruppen. Bei 66/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe betrug dieser dann durchschnittlich 70,0 Punkte (SD = 62,65) und bei 69/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 48,7 Punkten (SD = 46,10). Der Unterschied belief sich auf -21,30 Punkte und war ebenfalls zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,03$).

Der Mittelwert des GTI Improvement Scores stand bei den Patienten mit MPA zu Woche 13 bei 73/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe bei 31,4 Punkten (SD = 45,94) und bei 73/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe bei 12,8 Punkten (SD = 41,55). Insgesamt fiel der Score um -18,60 Punkte statistisch signifikant ($p = 0,01$) niedriger in der Avacopan-Gruppe aus als in der Prednison-Gruppe. Im Vergleich zu Woche 26 reduzierte sich der Mittelwert des GTI Improvement Scores in der Prednison-Gruppe leicht und erhöhte sich minimal in der Avacopan-Gruppe, und zwar bei 66/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe auf durchschnittlich 27,4 Punkte (SD = 48,31) und bei 69/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe auf mittlere 17,1 Punkte (SD = 49,24). Der Behandlungsunterschied von -10,3 Punkten war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-129: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit PR3

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 70)	Avacopan ^a (N = 72)	Prednison ^a (N = 70)	Avacopan ^a (N = 72)
Woche 13				
n	69	69	69	69
MW	31,1	22,7	16,9	8,9
SD	25,63	28,41	35,28	33,32
SEM	3,09	3,42	4,25	4,01

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 70)	Avacopan ^a (N = 72)	Prednison ^a (N = 70)	Avacopan ^a (N = 72)
Min	0	0	-64	-41
Median	29,0	10,0	17,0	8,0
Max	144	120	144	120
MW-Unterschied	-8,40		-8,00	
MW-Unterschied p-Wert	0,0706		0,1732	
Gepoolter SEM	4,6092		5,8432	
Hedges' g	-0,3086		-0,2318	
Hedges' g SEM	0,1713		0,1708	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6472; 0,0301		-0,5696; 0,1060	
26 Wochen				
n	68	69	68	69
MW	48,1	31,9	21,4	6,2
SD	43,13	31,29	46,50	26,22
SEM	5,23	3,77	5,64	3,16
Min	0	0	-104	-51
Median	40,0	21,0	20,0	2,0
Max	237	147	146	73
MW-Unterschied	-16,20		-15,20	
MW-Unterschied p-Wert	0,0132		0,0202	
Gepoolter SEM	6,4472		6,4649	
Hedges' g	-0,4279		-0,4010	
Hedges' g SEM	0,1728		0,1726	
Hedges' g 95 %-KI	-0,7697; -0,0862		-0,7424; -0,0597	
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex</p> <p>^aSowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p>				

In Tabelle 4-129 sind die Ergebnisse der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit PR3 beschrieben.

Zu Woche 13 stand der GTI Worsening Score bei 69/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt bei 31,1 Punkten (SD = 25,63) und bei 69/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe

bei mittleren 22,7 Punkten (SD = 28,41). Zu Woche 26 erhöhte sich der GTI Worsening Score im Vergleich zu Woche 13 in beiden Behandlungsgruppen. Bei 68/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe machte dieser dann durchschnittlich 48,1 Punkte (SD = 43,13) und bei 69/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 31,9 Punkte (SD = 31,29) aus. Der Behandlungsunterschied von -16,20 Punkten war zugunsten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,01$).

Der Mittelwert des GTI Improvement Scores lag zu Woche 13 bei den Patienten mit PR3 bei 69/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe bei 16,9 Punkten (SD = 35,28) und bei 69/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe bei 8,9 Punkten (SD = 33,32). Im Vergleich zu Woche 26 erhöhte sich der Mittelwert des GTI Improvement Scores in der Prednison-Gruppe leicht und reduzierte sich minimal in der Avacopan-Gruppe, und zwar bei 68/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe auf durchschnittlich 21,4 Punkte (SD = 46,50) und bei 69/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe auf mittlere 6,2 Punkte (SD = 26,22). Der Mittelwert des GTI Improvement Scores betrug hier mit einem Unterschied von -15,20 Punkten statistisch signifikant ($p = 0,02$) weniger Punkte in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe.

Tabelle 4-130: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPO

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 94)	Avacopan ^a (N = 94)	Prednison ^a (N = 94)	Avacopan ^a (N = 94)
Woche 13				
n	92	91	92	91
MW	42,5	29,8	30,2	12,7
SD	40,79	33,46	44,03	39,92
SEM	4,25	3,51	4,59	4,18
Min	0	0	-62	-87
Median	29,0	19,0	25,0	10,0
Max	169	153	169	122
MW-Unterschied	-12,70		-17,50	
MW-Unterschied p-Wert	0,0224		0,0054	
Gepoolter SEM	5,5120		6,2081	
Hedges' g	-0,3389		-0,4148	
Hedges' g SEM	0,1489		0,1494	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6327; -0,0451		-0,7097; -0,1200	
26 Wochen				
n	85	85	85	85

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 94)	Avacopan ^a (N = 94)	Prednison ^a (N = 94)	Avacopan ^a (N = 94)
MW	63,7	46,2	26,2	16,4
SD	58,72	43,04	44,34	45,77
SEM	6,37	4,67	4,81	4,96
Min	0	0	-76	-87
Median	40,0	29,0	19,0	10,0
Max	247	185	147	185
MW-Unterschied	-17,50		-9,80	
MW-Unterschied p-Wert	0,0281		0,1579	
Gepoolter SEM	7,8985		6,9092	
Hedges' g	-0,3383		-0,2166	
Hedges' g SEM	0,1545		0,1538	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6433; -0,0334		-0,5203; 0,0871	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex ^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Tabelle 4-130 beschreibt die Daten der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit MPO.

Bei den Patienten mit MPO wurde zu Woche 13 ein mittlerer GTI Worsening Scores bei 92/94 Patienten der Prednison-Gruppe von 42,5 Punkten (SD = 40,79) und bei 91/94 Patienten der Avacopan-Gruppe von 29,8 Punkten (SD = 33,46) berichtet. Hier war die Punktzahl der Avacopan-Gruppe um -12,70 Punkte statistisch signifikant (p = 0,02) niedriger als in der Prednison-Gruppe. Zu Woche 26 erhöhte sich die Punktzahl des mittleren GTI Worsening Scores im Vergleich zu Woche 13 in beiden Behandlungsgruppen und lag bei 5/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe bei durchschnittlich 63,7 Punkten (SD = 58,72) und bei 85/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe bei mittleren 46,2 Punkten (SD = 43,04). Der GTI Worsening Score fiel somit um -17,50 Punkte in der Avacopan-Gruppe geringer aus. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,03).

Der Mittelwert des GTI Improvement Scores betrug zu Woche 13 bei den Patienten mit MPO bei 92/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe 30,2 Punkte (SD = 44,03) und bei 91/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe 12,7 Punkte (SD = 39,92). Der Mittelwert des GTI Worsening Scores war hier mit einem Unterschied von -17,50 Punkten statistisch signifikant (p = 0,005) kleiner in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe. Zu Woche 26 reduzierte

sich der Mittelwert des GTI Improvement Scores in der Prednison-Gruppe leicht und erhöhte sich minimal in der Avacopan-Gruppe. Bei 85/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe stand dieser dann durchschnittlich bei 26,2 Punkten (SD = 44,34) und bei 85/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe bei mittlere 16,4 Punkten (SD = 45,77).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach AAV-Typ

Insgesamt hatten GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe zu Woche 26 einen statistisch signifikant geringeren GTI Worsening Score (MW-Unterschied -14,10 Punkte, $p = 0,01$) und Improvement Score (MW-Unterschied -14,00 Punkte, $p = 0,01$) als die Patienten der Prednison-Gruppe und somit weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide. Zu Woche 13 waren die Werte des GTI Worsening Scores (MW-Unterschied -14,10 Punkte) und Improvement Score (MW-Unterschied -14,00 Punkte) zwar nicht statistisch signifikant unterschiedlich, jedoch ergaben sich numerisch weniger Punkte in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Insgesamt erlitten somit die GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide als die Patienten der Prednison-Gruppe.

Bei den MPA-Patienten fiel die Glukokortikoidtoxizität gemessen am GTI Worsening Score bei der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant geringer aus als in der Prednison-Gruppe (Woche 13: MW-Unterschied -14,20 Punkte, $p = 0,03$; Woche 26: MW-Unterschied -21,30 Punkte, $p = 0,03$). Dies war ebenso beim GTI Improvement Score zu Woche 13 der Fall (MW-Unterschied -18,60 Punkte, $p = 0,03$). Zu Woche 26 lag bei einem Behandlungsunterschied von -10,30 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Somit erlebten MPA-Patienten insgesamt weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe.

In der Subgruppe der PR3-Patienten fiel sowohl der GTI Worsening Score (MW-Unterschied -16,20 Punkte, $p = 0,01$) als auch Improvement Score (MW-Unterschied -15,20 Punkte, $p = 0,02$) in der Avacopan-Gruppe zu Woche 26 statistisch signifikant geringer aus. Zu Woche 13 war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe numerisch überlegen. Somit erlitten die PR3-Patienten unter der Behandlung mit Avacopan statistisch signifikant und numerisch weniger Nebenwirkungen, die durch Glukokortikoide hervorgerufen wurden.

MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe wiesen im Vergleich zur Prednison-Gruppe zu Woche 13 (MW-Unterschied -12,70 Punkte, $p = 0,02$) und zu Woche 26 (MW-Unterschied -17,50 Punkte, $p = 0,03$) einen statistisch signifikant niedrigeren GTI Worsening Score auf. Der durchschnittliche GTI Improvement Score der Avacopan-Gruppe war stets geringer als der der Prednison-Gruppe. Zu Woche 13 war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,005$). Somit konnte auch bei den MPO-Patienten ein Vorteil Avacopans hinsichtlich der Reduktion der Glukokortikoidtoxizität beobachtet werden.

Im Vergleich der Subgruppen nach AAV-Typ wiesen alle Subgruppen statistisch signifikant oder numerisch weniger Punkte im GTI Worsening und Improvement Score unter der Behandlung mit Avacopan als unter der Behandlung mit Prednison auf. Es lagen mehr

statistisch signifikante Unterschiede bei Patienten mit MPO und MPA als bei Patienten mit GPA und PR3 vor. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Avacopan wirksam die Glukokortikoidtoxizität bei den Subgruppen nach AAV-Typ reduzierte.

Subgruppen nach AAV-Status

Tabelle 4-131: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit neuer AAV Diagnose

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 114)	Avacopan ^a (N = 115)	Prednison ^a (N = 114)	Avacopan ^a (N = 115)
Woche 13				
n	111	110	111	110
MW	39,1	28,4	25,2	12,4
SD	36,14	32,59	41,55	38,83
SEM	3,43	3,11	3,94	3,70
Min	0	0	-64	-87
Median	29,0	19,0	18,0	10,0
Max	169	153	169	122
MW-Unterschied	-10,70		-12,80	
MW-Unterschied p-Wert	0,0218		0,0187	
Gepoolter SEM	4,6300		5,4050	
Hedges' g	-0,3097		-0,3174	
Hedges' g SEM	0,1353		0,1354	
Hedges' g 95 %-KI	-0,5764; -0,0430		-0,5842; -0,0506	
26 Wochen				
n	106	106	106	106
MW	60,4	42,6	27,3	14,6
SD	56,96	41,90	48,97	41,84
SEM	5,53	4,07	4,76	4,06
Min	0	0	-104	-87
Median	40,5	29,0	19,0	10,0
Max	247	185	147	185
MW-Unterschied	-17,80		-12,70	
MW-Unterschied p-Wert	0,0102		0,0436	
Gepoolter SEM	6,8663		6,2563	

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 114)	Avacopan ^a (N = 115)	Prednison ^a (N = 114)	Avacopan ^a (N = 115)
Hedges' g	-0,3548		-0,2778	
Hedges' g SEM	0,1384		0,1380	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6277; -0,0819		-0,5499; -0,0058	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex ^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Tabelle 4-131 fasst die Ergebnisse der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit neuer AAV Diagnose zusammen.

Bei Patienten mit neuer AAV Diagnose lag der Mittelwert des GTI Worsening Score zu Woche 13 bei 111/114 Patienten der Prednison-Gruppe bei 39,1 Punkten (SD = 36,14) und bei 110/115 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 28,4 Punkten (SD = 32,59). Insgesamt erreichten die Patienten mit neuer AAV Diagnose der Avacopan-Gruppe mit einem Unterschied von mittleren -10,70 Punkten statistisch signifikant ($p = 0,02$) weniger Punkte als die Prednison-Gruppe. Zu Woche 26 stieg der GTI Worsening Score im Vergleich zu Woche 13 in beiden Behandlungsgruppen an. Wie in Woche 13 fiel die durchschnittliche Punktzahl des GTI Worsening Scores in der Avacopan-Gruppe bei 106/115 Patienten mit 42,6 Punkten (SD = 41,90) geringer als bei 106/114 Patienten der Prednison-Gruppe mit 60,4 Punkten (SD = 56,96) aus. Der Behandlungsunterschied von -17,80 Punkten zugunsten Avacopans war statistisch signifikant ($p = 0,01$).

Der GTI Improvement Score betrug zu Woche 13 bei 111/114 Patienten mit neuer AAV Diagnose der Prednison-Gruppe durchschnittlich 25,2 Punkte (SD = 41,55) und bei 110/115 Patienten der Avacopan-Gruppe mittlere 12,4 Punkte (SD = 38,83). Der Unterschied von -12,80 Punkten war hier zugunsten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,02$). Im Vergleich zu Woche 26 erhöhte sich der Mittelwert des GTI Improvement Scores in beiden Behandlungsarmen. Bei 106/114 Patienten der Prednison-Gruppe lag dieser dann durchschnittlich bei 27,3 Punkten (SD = 48,97) und bei 106/115 Patienten der Avacopan-Gruppe bei mittleren 14,6 Punkten (SD = 41,84). Auch hier war die Avacopan-Gruppe mit einem Unterschied von -12,70 Punkten statistisch signifikant ($p = 0,04$) der Prednison-Gruppe überlegen.

Tabelle 4-132: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit AAV Rezidiv

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 50)	Avacopan ^a (N = 51)	Prednison ^a (N = 50)	Avacopan ^a (N = 51)
Woche 13				
n	50	50	50	50
MW	34,3	23,0	22,9	8,2
SD	34,05	28,88	39,87	33,34
SEM	4,81	4,08	5,64	4,71
Min	0	0	-64	-52
Median	29,0	10,0	14,5	8,5
Max	147	114	133	103
MW-Unterschied	-11,30		-14,70	
MW-Unterschied p-Wert	0,0763		0,0482	
Gepoolter SEM	6,3073		7,3480	
Hedges' g	-0,3556		-0,3970	
Hedges' g SEM	0,2016		0,2020	
Hedges' g 95 %-KI	-0,7556; 0,0445		-0,7978; 0,0037	
26 Wochen				
n	47	48	47	48
MW	48,4	33,5	16,9	5,8
SD	41,20	30,21	34,76	29,28
SEM	6,01	4,36	5,07	4,23
Min	0	0	-85	-49
Median	30,0	29,0	19,0	0,5
Max	164	114	112	92
MW-Unterschied	-14,90		-11,10	
MW-Unterschied p-Wert	0,0477		0,0961	
Gepoolter SEM	7,4249		6,6029	
Hedges' g	-0,4098		-0,3428	
Hedges' g SEM	0,2073		0,2067	
Hedges' g 95 %-KI	-0,8215; 0,0020		-0,7533; 0,0677	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Tabelle 4-132 zeigt die Daten der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit AAV-Rezidiv.

Der Mittelwert des GTI Worsening Score wurde bei den Patienten mit AAV-Rezidiv zu Woche 13 bei 50/50 Patienten der Prednison-Gruppe mit 34,3 Punkten (SD = 34,05) und bei 50/51 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 23,0 Punkten (SD = 28,88) gemessen. Zu Woche 26 erhöhte sich der GTI Worsening Score in beiden Behandlungsgruppen und lag bei 47/50 Patienten der Prednison-Gruppe bei durchschnittlich 48,4 Punkten (SD = 41,20) und bei 48/51 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 33,5 Punkten (SD = 30,21). Der Behandlungsunterschied von mittleren -14,90 Punkten war zugunsten der Avacopan-Behandlung bei Patienten mit einem AAV-Rezidiv statistisch signifikant ($p = 0,05$).

Bei den Patienten mit AAV-Rezidiv betrug der Mittelwert des GTI Improvement Scores zu Woche 13 bei 50/50 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 22,9 Punkte (SD = 39,87) und bei 50/51 Patienten der Avacopan-Gruppe mittlere 8,2 Punkte (SD = 33,34). Zwischen den Behandlungsarmen bestand dabei ein Unterschied von -14,70 Punkten und war hier zugunsten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,05$). Im Vergleich zu Woche 26 verringerte sich der Mittelwert des GTI Improvement Scores in beiden Behandlungsgruppen, und zwar bei 47/50 Patienten der Prednison-Gruppe auf durchschnittlich 16,9 Punkte (SD = 34,76) und bei 48/51 Patienten der Avacopan-Gruppe auf mittlere 5,8 Punkte (SD = 29,28).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach AAV-Status

Insgesamt wurden bei den Patienten mit neuer AAV Diagnose zu Woche 13 und zu Woche 26 statistisch signifikant weniger Punkte beim GTI Worsening Score berichtet (Woche 13: MW-Unterschied -10,70 Punkte, $p = 0,02$; Woche 26: MW-Unterschied -17,80 Punkte, $p = 0,01$) und beim GTI Improvement Score (Woche 13: MW-Unterschied -12,80 Punkte, $p = 0,02$; Woche 26: MW-Unterschied -12,70 Punkte, $p = 0,04$). Somit wurden zu jedem Messzeitpunkt weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe hervorgerufen.

In der Subgruppe der Patienten mit AAV-Rezidiv fiel in der Avacopan-Gruppe der GTI Worsening Score geringer als in der Prednison-Gruppe aus, wobei der Behandlungsunterschied von -14,90 Punkten in Woche 26 statistisch signifikant war ($p = 0,05$). Auch der GTI Improvement Score war in der Avacopan-Gruppe kleiner als in der Prednison-Gruppe. Zu Woche 13 war der Behandlungsunterschied von mittleren -14,70 Punkten zugunsten Avacopans statistisch signifikant. Somit erlitten auch die Patienten mit AAV-Rezidiv insgesamt weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe.

In beiden Subgruppen nach AAV-Status konnte durch die Therapie mit Avacopan die Glukokortikoidtoxizität reduziert werden. Bei Patienten mit neuer AAV Diagnose lagen mehr statistisch signifikante Behandlungsunterschiede als bei Patienten mit einem AAV Rezidiv vor.

Subgruppen nach Krankheitsschwere der ADVOCATE-Studie**Subgruppe nach Nierenerkrankung**

Tabelle 4-133: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 134)	Avacopan ^a (N = 134)	Prednison ^a (N = 134)	Avacopan ^a (N = 134)
Woche 13				
n	131	132	131	132
MW	40,6	26,2	26,8	10,3
SD	37,27	30,30	42,98	35,62
SEM	3,26	2,64	3,76	3,10
Min	0	0	-64	-55
Median	29,0	19,0	20,0	9,0
Max	169	153	169	122
MW-Unterschied	-14,40		-16,50	
MW-Unterschied p-Wert	0,0007		0,0008	
Gepoolter SEM	4,1949		4,8732	
Hedges' g	-0,4225		-0,4167	
Hedges' g SEM	0,1247		0,1247	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6680; -0,1769		-0,6621; -0,1712	
26 Wochen				
n	126	125	126	125
MW	60,3	40,3	26,1	12,6
SD	54,55	38,91	45,09	39,55
SEM	4,86	3,48	4,02	3,54
Min	0	0	-85	-51
Median	41,0	29,0	19,5	10,0
Max	247	185	147	185
MW-Unterschied	-20,00		-13,50	
MW-Unterschied p-Wert	0,0009		0,0124	
Gepoolter SEM	5,9775		5,3565	
Hedges' g	-0,4206		-0,3170	
Hedges' g SEM	0,1276		0,1270	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6719; -0,1692		-0,5672; -0,0668	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW:				

GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
Prednison ^a (N = 134)	Avacopan ^a (N = 134)	Prednison ^a (N = 134)	Avacopan ^a (N = 134)
Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex			
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.			

Tabelle 4-133 fasst die Ergebnisse der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline zusammen.

Zu Woche 13 wurde bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline ein durchschnittlicher GTI Worsening Score bei 131/134 Patienten der Prednison-Gruppe von 40,6 Punkten (SD = 37,27) und bei 132/134 Patienten der Avacopan-Gruppe von 26,2 Punkten (SD = 30,30) erreicht. Hier war der Unterschied von mittleren -14,40 Punkten zugunsten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,0007$). Zu Woche 26 stieg der GTI Worsening Score in beiden Behandlungsgruppen an, und zwar auf durchschnittlich 60,3 Punkte (SD = 54,55) bei 126/134 Patienten der Prednison-Gruppe und auf 40,3 Punkte (SD = 38,91) bei 125/134 Patienten der Avacopan-Gruppe. In der Avacopan-Gruppe lag ein statistisch signifikant geringerer GTI Worsening Score vor (MW-Unterschied -20,0 Punkte, $p = 0,0009$).

Der Mittelwert des GTI Improvement Scores betrug zu Woche 13 bei 131/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline der Prednison-Gruppe 26,8 Punkte (SD = 42,98) und bei 132/134 Patienten der Avacopan-Gruppe 10,3 Punkte (SD = 35,62). Der Unterschied von -16,50 Punkten war auch beim GTI Improvement Score zugunsten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,0008$). Im Vergleich zu Woche 26 verringerte sich der Mittelwert in der Prednison-Gruppe minimal und erhöhte sich geringfügig in der Avacopan-Gruppe. Bei 126/134 Patienten der Prednison-Gruppe betrug der GTI Improvement Score durchschnittlich 26,1 Punkte (SD = 45,09) und bei 125/134 Patienten der Avacopan-Gruppe 12,6 Punkte (SD = 39,55). Der Behandlungsunterschied von -13,50 Punkten war weiterhin statistisch signifikant ($p = 0,01$).

Tabelle 4-134: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 30)	Avacopan ^a (N = 32)	Prednison ^a (N = 30)	Avacopan ^a (N = 32)
Woche 13				
n	30	28	30	28

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 30)	Avacopan ^a (N = 32)	Prednison ^a (N = 30)	Avacopan ^a (N = 32)
MW	24,6	29,0	14,7	14,4
SD	22,32	37,11	28,92	44,25
SEM	4,07	7,01	5,28	8,36
Min	0	0	-52	-87
Median	20,0	10,5	10,0	9,5
Max	73	120	73	120
MW-Unterschied	4,40		-0,30	
MW-Unterschied p-Wert	0,5894		0,9759	
Gepoolter SEM	8,1059		9,8878	
Hedges' g	0,1431		-0,0080	
Hedges' g SEM	0,2631		0,2628	
Hedges' g 95 %-KI	-0,3840; 0,6701		-0,5344; 0,5184	
26 Wochen				
n	27	29	27	29
MW	40,2	37,5	14,6	8,4
SD	40,43	38,75	45,47	33,94
SEM	7,78	7,20	8,75	6,30
Min	0	0	-104	-87
Median	29,0	29,0	10,0	9,0
Max	163	147	142	83
MW-Unterschied	-2,70		-6,20	
MW-Unterschied p-Wert	0,7999		0,5677	
Gepoolter SEM	10,6004		10,7820	
Hedges' g	-0,0673		-0,1532	
Hedges' g SEM	0,2675		0,2678	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6036; 0,4691		-0,6902; 0,3837	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Tabelle 4-134 beschreibt die Daten der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline.

Zu Woche 13 wurde ein durchschnittlicher GTI Worsening Score bei den Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline bei 30/30 Patienten der Prednison-Gruppe bei 24,6 Punkten (SD = 22,32) und bei 28/32 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 29,0 Punkten (SD = 37,11) ermittelt. Zu Woche 26 erhöhte sich der GTI Worsening bei 27/30 Patienten der Prednison-Gruppe auf durchschnittlich 40,2 Punkte (SD = 40,43) und bei 29/32 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt auf 37,5 Punkte (SD = 38,75).

Der Mittelwert des GTI Improvement Score lag zu Woche 13 bei den Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline bei 30/30 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich bei 14,7 Punkten (SD = 28,92) und bei 28/32 Patienten der Avacopan-Gruppe bei mittleren 14,4 Punkten (SD = 44,25). Im Vergleich zu Woche 26 blieb der Mittelwert des GTI Improvement Score in der Prednison-Gruppe konstant, während er sich in der Avacopan-Gruppe verringerte. Bei 27/30 Patienten der Prednison-Gruppe betrug der Score dann durchschnittlich 14,6 Punkte (SD = 45,47) und bei 29/32 Patienten der Avacopan-Gruppe mittlere 8,4 Punkte (SD = 33,94).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Nierenerkrankung

Insgesamt erlitten die Patienten in der Subgruppe mit Nierenerkrankung zur Baseline zu Woche 13 und zu Woche 26 statistisch signifikant weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide, dargestellt durch den GTI Worsening Score (Woche 13: MW-Unterschied -14,40 Punkte, $p = 0,0007$; Woche 26: MW-Unterschied -20,00 Punkte, $p = 0,0009$) und den GTI Improvement Score (Woche 13: MW-Unterschied -16,50 Punkte, $p = 0,0008$; Woche 26: MW-Unterschied -13,50 Punkte, $p = 0,01$).

In der Subgruppe der Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Der GTI Worsening war in beiden Gruppen leicht angestiegen, d.h. unter beiden Therapien waren neue Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen entstanden. Während der GTI Improvement Score in der Prednison-Gruppe von Woche 13 zu Woche 26 konstant blieb, war er unter der Behandlung mit Avacopan gesunken. Dieses Ergebnis zeigt an, dass die Patienten der Avacopan-Gruppe im Gegenzug bestehende Toxizitäten verloren.

Insgesamt war innerhalb der Subgruppe der Patienten mit Nierenerkrankung die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe bezüglich Glukokortikoidtoxizität überlegen. Bei den Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline waren die Behandlungsunterschiede weniger deutlich ausgeprägt.

Allgemeine Subgruppen der ADVOCATE-Studie**Subgruppen nach Geschlecht**

Tabelle 4-135: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Männliche Patienten

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 88)	Avacopan ^a (N = 98)	Prednison ^a (N = 88)	Avacopan ^a (N = 98)
Woche 13				
n	87	94	87	94
MW	35,9	26,5	23,0	9,3
SD	32,77	29,29	38,26	37,69
SEM	3,51	3,02	4,10	3,89
Min	0	0	-62	-87
Median	29,0	19,0	19,0	9,0
Max	151	122	141	122
MW-Unterschied	-9,40		-13,70	
MW-Unterschied p-Wert	0,0438		0,0163	
Gepoolter SEM	4,6304		5,6517	
Hedges' g	-0,3020		-0,3593	
Hedges' g SEM	0,1496		0,1500	
Hedges' g 95 %-KI	-0,5973; -0,0068		-0,6552; -0,0634	
26 Wochen				
n	83	91	83	91
MW	52,6	39,5	21,8	10,2
SD	46,92	38,49	44,65	41,86
SEM	5,15	4,03	4,90	4,39
Min	0	0	-104	-87
Median	41,0	29,0	21,0	8,0
Max	226	185	147	185
MW-Unterschied	-13,10		-11,60	
MW-Unterschied p-Wert	0,0467		0,0796	
Gepoolter SEM	6,5394		6,5789	
Hedges' g	-0,3055		-0,2672	
Hedges' g SEM	0,1527		0,1525	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6068; -0,0042		-0,5682; 0,0337	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW:				

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 88)	Avacopan ^a (N = 98)	Prednison ^a (N = 88)	Avacopan ^a (N = 98)
Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Tabelle 4-135 beschreibt die Ergebnisse der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei den männlichen Patienten.

Der GTI Worsening Score betrug zu Woche 13 bei 87/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 35,9 Punkte (SD = 32,77) und bei 94/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 26,5 Punkte (SD = 29,29). Der Unterschied von mittleren - 9,40 Punkten war zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,04$). Zu Woche 26 erhöhte sich der GTI Worsening Score im Vergleich zu Woche 13 in beiden Behandlungsgruppen. Bei 83/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe lagen durchschnittlich 52,6 Punkte (SD = 46,92) und bei 91/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe 39,5 Punkte (SD = 38,49) vor. Der Unterschied von -13,10 Punkten war zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,05$).

Bei den männlichen Patienten wurde ein durchschnittlicher GTI Improvement Score zu Woche 13 bei 87/88 Patienten der Prednison-Gruppe von 23,0 Punkten (SD = 38,26) und bei 94/98 Patienten der Avacopan-Gruppe von 9,3 Punkten (SD = 37,69) berichtet. Der Unterschied von -13,70 Punkten war zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,02$). Im Vergleich zu Woche 26 verringerte sich der Mittelwert des GTI Improvement Score in der Prednison-Gruppe leicht und erhöhte sich minimal in der Avacopan-Gruppe, dementsprechend lag ein Score bei 83/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe von 21,8 Punkten (SD = 44,65) und bei 91/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe von 10,2 Punkten (SD = 41,86) vor.

Tabelle 4-136: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Weibliche Patienten

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 76)	Avacopan ^a (N = 68)	Prednison ^a (N = 76)	Avacopan ^a (N = 68)
Woche 13				
n	74	66	74	66
MW	39,6	27,0	26,3	13,5
SD	38,54	34,60	44,05	36,51
SEM	4,48	4,26	5,12	4,49

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 76)	Avacopan ^a (N = 68)	Prednison ^a (N = 76)	Avacopan ^a (N = 68)
Min	0	0	-64	-55
Median	29,0	10,0	17,0	10,0
Max	169	153	169	122
MW-Unterschied	-12,60		-12,80	
MW-Unterschied p-Wert	0,0434		0,0623	
Gepoolter SEM	6,1821		6,8099	
Hedges' g	-0,3411		-0,3131	
Hedges' g SEM	0,1705		0,1703	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6783; -0,0039		-0,6499; 0,0237	
26 Wochen				
n	70	63	70	63
MW	61,6	40,2	26,7	14,2
SD	58,97	39,49	46,08	33,20
SEM	7,05	4,97	5,51	4,18
Min	0	0	-85	-43
Median	34,0	29,0	14,5	10,0
Max	247	153	147	131
MW-Unterschied	-21,40		-12,50	
MW-Unterschied p-Wert	0,0144		0,0730	
Gepoolter SEM	8,6257		6,9161	
Hedges' g	-0,4198		-0,3069	
Hedges' g SEM	0,1756		0,1747	
Hedges' g 95 %-KI	-0,7671; -0,0725		-0,6524; 0,0387	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Tabelle 4-136 stellt die Ergebnisse der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei den weiblichen Patienten dar.

Der GTI Worsening Score machte zu Woche 13 bei 74/76 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt 39,6 Punkte (SD = 38,54) und bei 66/68 weiblichen Patienten der Avacopan-

Gruppe mittlere 27,0 Punkte (SD = 34,60) aus. Der Unterschied von mittleren -12,60 Punkten war zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,04$). Zu Woche 26 erhöhte sich der GTI Worsening Score im Vergleich zu Woche 13 in beiden Behandlungsgruppen. Bei 70/76 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe betrug dieser dann durchschnittlich 61,6 Punkte (SD = 58,97) und bei 63/68 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 40,2 Punkte (SD = 39,49). Der Unterschied betrug hier -21,40 Punkte und war ebenfalls zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,01$).

Der Mittelwert des GTI Improvement Score betrug bei den weiblichen Patienten zu Woche 13 bei 74/76 Patienten der Prednison-Gruppe 26,3 Punkte (SD = 44,05) und bei 66/68 Patienten der Avacopan-Gruppe 13,5 Punkte (SD = 36,51). Im Vergleich zu Woche 26 blieb der Mittelwert des GTI Improvement Score in beiden Behandlungsarmen nahezu unverändert, und zwar lag dieser bei 70/76 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe bei durchschnittlich 26,7 Punkten (SD = 46,08) und bei 63/68 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe bei mittleren 14,2 Punkten (SD = 33,20).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Geschlecht

Insgesamt lag der mittlere GTI Worsening Score bei den männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant zu Woche 13 (MW-Unterschied -9,40 Punkte, $p = 0,04$) und Woche 26 (MW-Unterschied -13,10 Punkte, $p = 0,05$) unter der Punktzahl der Prednison-Gruppe. Beim Improvement Score war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe statistisch signifikant (MW-Unterschied -13,70 Punkte, $p = 0,02$) zu Woche 13 und lediglich numerisch (MW-Unterschied -11,60 Punkte) zu Woche 26 überlegen. Somit erlitten die männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide.

In der Subgruppe der weiblichen Patienten erlebten die Patienten der Avacopan-Gruppe gemessen am GTI Worsening Score zu Woche 13 (MW-Unterschied -12,60 Punkte, $p = 0,04$) und Woche 26 (MW-Unterschied -21,40 Punkte, $p = 0,01$) statistisch signifikant weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide. Mittels des GTI Improvement Scores konnte ein numerischer Vorteil der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe gezeigt werden.

In beiden Subgruppen nach Geschlecht wurde ein deutlicher Vorteil der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe gezeigt. Die Patienten der Avacopan-Gruppe erlebten dabei weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide als in der Prednison-Gruppe. Im Vergleich beider Subgruppen nach Geschlecht lagen bei männlichen Patienten mehr statistisch signifikante Behandlungsunterschiede als bei weiblichen Patienten vor.

Subgruppen nach Region

Tabelle 4-137: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten in Europa

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 123)	Avacopan ^a (N = 109)	Prednison ^a (N = 123)	Avacopan ^a (N = 109)
Woche 13				
n	120	106	120	106
MW	38,7	25,7	25,6	10,0
SD	34,05	31,15	40,29	38,06
SEM	3,11	3,03	3,68	3,70
Min	0	0	-64	-87
Median	30,5	11,0	19,5	4,5
Max	151	122	144	122
MW-Unterschied	-13,00		-15,60	
MW-Unterschied p-Wert	0,0031		0,0031	
Gepoolter SEM	4,3420		5,2185	
Hedges' g	-0,3956		-0,3957	
Hedges' g SEM	0,1346		0,1346	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6608; -0,1304		-0,6610; -0,1305	
26 Wochen				
n	113	101	113	101
MW	56,8	40,7	24,1	14,7
SD	50,46	40,26	44,46	42,65
SEM	4,75	4,01	4,18	4,24
Min	0	0	-85	-87
Median	40,0	29,0	19,0	10,0
Max	237	185	147	185
MW-Unterschied	-16,10		-9,40	
MW-Unterschied p-Wert	0,0103		0,1159	
Gepoolter SEM	6,2163		5,9540	
Hedges' g	-0,3490		-0,2149	
Hedges' g SEM	0,1380		0,1373	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6210; -0,0770		-0,4856; 0,0558	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex				

GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
Prednison ^a (N = 123)	Avacopan ^a (N = 109)	Prednison ^a (N = 123)	Avacopan ^a (N = 109)
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.			

In Tabelle 4-137 sind die Ergebnisse der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Europa beschrieben.

Zu Woche 13 lag der GTI Worsening Score bei 120/123 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt bei 38,7 Punkten (SD = 34,05). Bei 106/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe fiel der GTI Worsening Score mit 25,7 Punkten (SD = 31,15) im Mittel statistisch signifikant niedriger aus (MW-Unterschied -13,0 Punkte, $p = 0,003$). Zu Woche 26 erhöhte sich der GTI Worsening Score im Vergleich zu Woche 13 in beiden Behandlungsgruppen und belief sich durchschnittlich auf 56,8 Punkte (SD = 50,46) bei 113/123 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe und auf 40,7 Punkte (SD = 40,26) bei 101/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe. Der Unterschied war erneut statistisch signifikant (MW-Unterschied -16,10 Punkte; $p = 0,01$).

Der Mittelwert des GTI Improvement Score lag zu Woche 13 bei den Patienten aus Europa bei 120/123 Patienten der Prednison-Gruppe bei 25,6 Punkten (SD = 40,29) und bei 106/109 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 10,0 Punkten (SD = 38,06). Der Behandlungsunterschied von -15,60 Punkten war zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,003$). Im Vergleich zu Woche 26 blieb der Mittelwert des GTI Improvement Score in der Prednison-Gruppe nahezu konstant und erhöhte sich minimal in der Avacopan-Gruppe, und zwar bei 113/123 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe auf durchschnittlich 24,1 Punkte (SD = 44,46) und bei 101/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe auf mittlere 14,7 Punkte (SD = 42,65).

Tabelle 4-138: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten in Europa, Rest der Welt außer Japan

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 129)	Avacopan ^a (N = 121)	Prednison ^a (N = 129)	Avacopan ^a (N = 121)
Woche 13				
n	126	117	126	117
MW	39,3	27,3	26,3	11,8
SD	34,70	32,14	40,54	38,50
SEM	3,09	2,97	3,61	3,56

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 129)	Avacopan ^a (N = 121)	Prednison ^a (N = 129)	Avacopan ^a (N = 121)
Min	0	0	-64	-87
Median	29,5	17,0	19,5	9,0
Max	151	122	144	122
MW-Unterschied	-12,00		-14,50	
MW-Unterschied p-Wert	0,0055		0,0046	
Gepoolter SEM	4,2859		5,0701	
Hedges' g	-0,3573		-0,3653	
Hedges' g SEM	0,1294		0,1295	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6122; -0,1024		-0,6203; -0,1103	
26 Wochen				
n	119	111	119	111
MW	58,6	41,5	26,0	13,6
SD	50,83	40,78	44,74	42,18
SEM	4,66	3,87	4,10	4,00
Min	0	0	-85	-87
Median	41,0	29,0	21,0	10,0
Max	237	185	147	185
MW-Unterschied	-17,10		-12,40	
MW-Unterschied p-Wert	0,0052		0,0314	
Gepoolter SEM	6,0574		5,7280	
Hedges' g	-0,3685		-0,2841	
Hedges' g SEM	0,1331		0,1326	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6307; -0,1063		-0,5454; -0,0228	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Tabelle 4-138 beschreibt die Daten der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan.

Bei den Patienten aus Europa und Rest der Welt außer Japan betrug der Mittelwert des GTI Worsening Score zu Woche 13 bei 126/129 Patienten der Prednison-Gruppe 39,3 Punkte (SD = 34,70) und bei 117/121 Patienten der Avacopan-Gruppe 27,3 Punkte (SD = 32,14). Der GTI Worsening Score der Avacopan-Gruppe war um -12,00 Punkte statistisch signifikant ($p = 0,006$) niedriger als der der Prednison-Gruppe. Zu Woche 26 erhöhte sich der GTI Worsening Score im Vergleich zu Woche 13 in beiden Behandlungsgruppen, wobei der statistisch signifikante Behandlungsunterschied von -17,10 Punkten zugunsten Avacopans weiter vorlag ($p = 0,005$). Bei 119/129 Patienten der Prednison-Gruppe wurde ein durchschnittlicher GTI Worsening Score von 58,83 Punkten (SD = 50,83) und bei 111/121 Patienten der Avacopan-Gruppe von mittleren 41,4 Punkten (SD = 40,78) berichtet.

Der Mittelwert des GTI Improvement Scores betrug zu Woche 13 bei den Patienten aus Europa und Rest der Welt außer Japan bei 126/129 Patienten der Prednison-Gruppe 26,3 Punkte (SD = 40,54) und bei 117/121 Patienten der Avacopan-Gruppe 11,8 Punkte (SD = 38,50). Der Mittelwert des GTI Worsening Scores war hier mit einem Unterschied von -14,50 Punkten statistisch signifikant ($p = 0,005$) kleiner in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe. Im Vergleich zu Woche 26 blieb der Mittelwert des GTI Improvement Scores in der Prednison-Gruppe nahezu konstant und erhöhte sich minimal in der Avacopan-Gruppe. Bei 119/129 Patienten der Prednison-Gruppe wurde ein durchschnittlicher GTI Improvement Score von 26,0 Punkten (SD = 44,74) und bei 111/121 Patienten der Avacopan-Gruppe von 13,6 Punkten (SD = 42,18) erreicht. Der Unterschied von -12,40 Punkten war hier ebenfalls zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,03$).

Tabelle 4-139: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten in Nordamerika

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 25)	Avacopan ^a (N = 34)	Prednison ^a (N = 25)	Avacopan ^a (N = 34)
Woche 13				
n	25	32	25	32
MW	20,0	23,7	5,1	10,2
SD	22,26	25,37	27,06	32,27
SEM	4,45	4,48	5,41	5,71
Min	0	0	-57	-41
Median	10,0	15,0	10,0	9,5
Max	73	120	73	120
MW-Unterschied	3,70		5,10	
MW-Unterschied p-Wert	0,5603		0,5194	
Gepoolter SEM	6,3145		7,8659	

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 25)	Avacopan ^a (N = 34)	Prednison ^a (N = 25)	Avacopan ^a (N = 34)
Hedges' g	0,1518		0,1670	
Hedges' g SEM	0,2673		0,2674	
Hedges' g 95 %-KI	-0,3839; 0,6875		-0,3689; 0,7028	
26 Wochen				
n	24	32	24	32
MW	34,7	32,2	6,2	7,3
SD	31,18	29,80	37,98	26,64
SEM	6,36	5,27	7,75	4,71
Min	0	0	-104	-51
Median	25,0	29,0	10,0	9,5
Max	101	147	90	65
MW-Unterschied	-2,50		1,10	
MW-Unterschied p-Wert	0,7633		0,9039	
Gepoolter SEM	8,2597		9,0690	
Hedges' g	-0,0811		0,0339	
Hedges' g SEM	0,2701		0,2700	
Hedges' g 95 %-KI	-0,6227; 0,4605		-0,5075; 0,5754	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Tabelle 4-139 fasst die Ergebnisse der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Nordamerika zusammen.

Bei Patienten aus Nordamerika lag der Mittelwert des GTI Worsening Score zu Woche 13 bei 25/25 Patienten der Prednison-Gruppe bei 20,0 Punkten (SD = 22,26) und bei 32/34 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 23,7 Punkten (SD = 25,37). Zu Woche 26 erhöhte sich der GTI Worsening Score im Schnitt bei 24/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe auf 34,7 Punkte (SD = 31,18) und bei 32/34 nordamerikanischen Patienten der Avacopan-Gruppe auf 32,2 Punkte (SD = 29,80).

Der GTI Improvement Score stand zu Woche 13 bei 25/25 Patienten aus Nordamerika der Prednison-Gruppe durchschnittlich bei 5,1 Punkten (SD = 27,06) und bei 32/34 Patienten der Avacopan-Gruppe bei mittleren 10,2 Punkten (SD = 32,27). Im Vergleich zu Woche 26 erhöhte

sich der Mittelwert des GTI Improvement Scores minimal in der Prednison-Gruppe und reduzierte sich in der Avacopan-Gruppe. Bei 24/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe wurde ein GTI Improvement Score von durchschnittlich 6,2 Punkten (SD = 37,98) und bei 32/34 nordamerikanischen Patienten der Avacopan-Gruppe von 7,3 Punkten (SD = 26,64) berichtet.

Tabelle 4-140: Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie: Patienten in Japan

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 10)	Avacopan ^a (N = 11)	Prednison ^a (N = 10)	Avacopan ^a (N = 11)
Woche 13				
n	10	11	10	11
MW	60,0	29,5	50,6	5,7
SD	53,52	41,78	56,13	38,54
SEM	16,92	12,60	17,75	11,62
Min	10	0	-22	-44
Median	35,0	19,0	35,0	9,0
Max	169	153	169	100
MW-Unterschied	-30,50		-44,90	
MW-Unterschied p-Wert	0,1645		0,0477	
Gepoolter SEM	21,0961		21,2153	
Hedges' g	-0,6138		-0,9039	
Hedges' g SEM	0,4471		0,4587	
Hedges' g 95 %-KI	-1,5496; 0,3219		-1,8638; 0,0561	
26 Wochen				
n	10	11	10	11
MW	87,4	44,9	44,5	7,3
SD	91,20	41,31	57,01	27,63
SEM	28,84	12,46	18,03	8,33
Min	18	10	-13	-43
Median	35,0	29,0	25,0	10,0
Max	247	153	147	46
MW-Unterschied	-42,50		-37,20	
MW-Unterschied p-Wert	0,1920		0,0765	

	GTI Worsening Score		GTI Improvement Score	
	Prednison ^a (N = 10)	Avacopan ^a (N = 11)	Prednison ^a (N = 10)	Avacopan ^a (N = 11)
Gepoolter SEM	31,4165		19,8613	
Hedges' g	-0,5865		-0,8105	
Hedges' g SEM	0,4462		0,4545	
Hedges' g 95 %-KI	-1,5205; 0,3474		-1,7617; 0,1408	
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex ^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				

Tabelle 4-140 zeigt die Daten der Glukokortikoidtoxizität dargestellt als GTI Worsening und Improvement Score in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Japan.

Der Mittelwert des GTI Worsening Score wurde bei den Patienten aus Japan zu Woche 13 bei 10/10 Patienten der Prednison-Gruppe mit 60,0 Punkten (SD = 53,52) und bei 11/11 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 29,5 Punkten (SD = 41,78) erhoben. Zu Woche 26 erhöhte sich der GTI Worsening Score im Mittel bei 10/10 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe auf 87,4 Punkte (SD = 91,20) und bei 11/11 japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe auf 44,9 Punkte (SD = 41,31).

Bei den Patienten aus Japan betrug der Mittelwert des GTI Improvement Score zu Woche 13 bei 10/10 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 50,6 Punkte (SD = 56,13) und bei 11/11 Patienten der Avacopan-Gruppe mittlere 5,7 Punkte (SD = 38,54). Zwischen den Behandlungsarmen bestand dabei ein Unterschied von -44,90 Punkten und war hier zugunsten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant (p = 0,05). Im Vergleich zu Woche 26 verringerte sich der Mittelwert des GTI Improvement Score in der Prednison-Gruppe und erhöhte sich minimal in der Avacopan-Gruppe, und zwar bei 10/10 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe auf durchschnittlich 44,5 Punkte (SD = 34,76) und bei 11/11 japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe auf mittlere 7,3 Punkte (SD = 27,63).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Region

Insgesamt wurden bei den Patienten aus Europa in der Avacopan-Gruppe weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide als in der Prednison-Gruppe diagnostiziert. Gemessen am GTI Worsening Score war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe zu Woche 13 (MW-Unterschied -13,00 Punkte, p = 0,003) und Woche 26 (MW-Unterschied -16,10 Punkte, p = 0,01) statistisch signifikant überlegen. Auch beim GTI Improvement Score konnte diese

Überlegenheit zu Woche 13 (MW-Unterschied -15,60 Punkte, $p = 0,003$) statistisch signifikant nachgewiesen werden. Zu Woche 26 wurde der Vorteil nur numerisch belegt.

Sowohl der GTI Worsening Score als auch der GTI Improvement Score fielen unter der Behandlung mit Avacopan zu Woche 13 und 26 im Vergleich zur Behandlung mit Prednison statistisch signifikant geringer aus (GTI Worsening Score: Woche 13 MW-Unterschied -12,00 Punkte, $p = 0,006$; Woche 26 MW-Unterschied -17,10 Punkte, $p = 0,005$. GTI Improvement Score: Woche 13 MW-Unterschied -14,50 Punkte, $p = 0,005$; Woche 26 MW-Unterschied -12,40 Punkte, $p = 0,03$).

Bei den Patienten aus Nordamerika wurde zu keiner Zeit weder beim GTI Worsening Score noch beim GTI Improvement-Score ein statistisch signifikanter oder numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Die Behandlungsarme waren somit in Bezug auf die Glukokortikoidtoxizität miteinander vergleichbar.

In der Subgruppe der Patienten aus Japan wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beim GTI Worsening Score festgestellt. Die Werte der Avacopan-Gruppe waren jedoch denen der Prednison-Gruppe numerisch überlegen. Der durchschnittliche Behandlungsunterschied von -44,90 Punkte im Improvement Score war zugunsten Avacopans zu Woche 13 statistisch signifikant ($p = 0,05$).

Im Vergleich der Subgruppen nach Region wurden bei allen außer bei den nordamerikanischen Patienten statistisch signifikant und numerisch niedrigere GTI Worsening und GTI Improvement Scores unter der Behandlung mit Avacopan erzielt. Am größten waren die Behandlungsunterschiede bei Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan, gefolgt von europäischen Patienten und japanischen Patienten. Zusammenfassend erlitten die Patienten der Subgruppen nach Region, mit Ausnahme der nordamerikanischen Patienten somit weniger Nebenwirkungen durch Glukokortikoide in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe.

4.3.1.3.2.4 Nierenfunktion – Subgruppenanalyse RCT

Krankheitsspezifische Subgruppen der ADVOCATE-Studie

Subgruppen nach Begleitmedikation

Tabelle 4-141: Änderung der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation

	Prednison ^a (N = 82)		Avacopan ^a (N = 81)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	82	-	81	-

	Prednison ^a (N = 82)		Avacopan ^a (N = 81)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	46,8	-	50,8	-
SD	26,36	-	29,81	-
SEM	2,91	-	3,31	-
Min	12	-	15	-
Median	41,5	-	43,0	-
Max	140	-	117	-
26 Wochen				
n	81	81	76	76
MW	49,2	2,1	55,6	4,6
SD	22,75	12,47	29,25	13,49
SEM	2,53	1,39	3,36	1,55
Min	15	-49	10	-29
Median	47,0	1,0	47,5	3,0
Max	139	23	143	56
MW-Unterschied	2,50			
MW-Unterschied p-Wert	0,2317			
Gepoolter SEM	2,0820			
Hedges' g	0,1913			
Hedges' g SEM	0,1601			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1249; 0,5075			
52 Wochen				
n	79	79	76	76
MW	50,2	3,2	56,9	5,9
SD	22,01	13,86	27,14	15,15
SEM	2,48	1,56	3,11	1,74
Min	15	-47	8	-29
Median	49,0	3,0	53,5	6,0
Max	119	33	134	52
MW-Unterschied	2,70			
MW-Unterschied p-Wert	0,2497			
Gepoolter SEM	2,3369			
Hedges' g	0,1850			
Hedges' g SEM	0,1610			

	Prednison ^a (N = 82)		Avacopan ^a (N = 81)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g 95 %-KI	-0,1331; 0,5032			
60 Wochen^c				
n	77	77	77	77
MW	50,1	4,0	54,9	3,8
SD	22,21	13,25	25,37	13,65
SEM	2,53	1,51	2,89	1,56
Min	16	-34	9	-30
Median	50,0	4,0	51,0	4,0
Max	129	35	115	44
MW-Unterschied	-0,20			
MW-Unterschied p-Wert	0,9267			
Gepoolter SEM	2,1711			
Hedges' g	-0,0148			
Hedges' g SEM	0,1612			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3332; 0,3036			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Der Endpunkt Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) gemessen. Die absolute und prozentuale Änderung der eGFR im Vergleich zur Baseline wurde dabei als Indiz für eine Verschlechterung (Sinken der eGFR), Verbesserung (Steigen der eGFR) oder ein stabiles Niveau der Nierenfunktion angesehen.

In Tabelle 4-141 ist Änderung der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation dargestellt. Zur Baseline lag die mittlere eGFR bei 82/82 Patienten der Prednison-Gruppe bei 46,8 mL/min/1,73 m² (SD = 26,36) und bei 81/81 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 50,8 mL/min/1,73 m² (SD = 29,81). Zu Woche 26 änderte sich der Mittelwert der eGFR im Vergleich zur Baseline bei 81/82 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 2,1 mL/min/1,73 m² auf 49,2 mL/min/1,73 m² (SD = 22,75) und

bei 76/81 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 4,6 mL/min/1,73 m² auf 55,6 mL/min/1,73 m² (SD = 29,25). Zu Studienwoche 52 stieg der eGFR leicht bei 79/82 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 3,2 mL/min/1,73 m² auf 50,2 mL/min/1,73 m² (SD = 22,01) und bei 76/81 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich geringfügige 5,9 mL/min/1,73 m² auf 56,9 mL/min/1,73 m² (SD = 29,25) im Vergleich zur Baseline an.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne Avacopan und Prednison-Behandlung stieg die mittlere eGFR in beiden Gruppen leicht an. Hier wurde bei 77/82 Patienten der Prednison-Gruppe eine mittlere Änderung im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich 4,0 mL/min/1,73 m² auf 50,1 mL/min/1,73 m² (SD = 22,21) und bei 77/81 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 3,8 mL/min/1,73 m² auf 54,9 mL/min/1,73 m² (SD = 25,37) dokumentiert. Im Vergleich zu Woche 52 ist die Bewertung im Prednison-Arm vergleichbar geblieben, während im Avacopan-Arm eine leichte Verschlechterung der Nierenfunktion vorlag, wenn nicht mehr mit Avacopan behandelt wurde.

Tabelle 4-142: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation

	Prednison ^a (N = 52)		Avacopan ^a (N = 53)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	52	-	50	-
MW	43,7	-	34,5	-
SD	28,79	-	20,34	-
SEM	3,99	-	2,88	-
Min	15	-	14	-
Median	33,0	-	29,0	-
Max	138	-	93	-
26 Wochen				
n	46	46	45	45
MW	48,9	4,1	44,2	8,4
SD	24,60	19,31	17,27	16,28
SEM	3,63	2,85	2,57	2,43
Min	7	-84	13	-58
Median	47,0	5,5	41,0	7,0
Max	131	43	94	45
MW-Unterschied	4,30			
MW-Unterschied p-Wert	0,2540			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 52)		Avacopan ^a (N = 53)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	3,7453			
Hedges' g	0,2382			
Hedges' g SEM	0,2104			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1798; 0,6563			
52 Wochen				
n	46	46	43	43
MW	50,9	6,3	46,6	10,9
SD	22,47	19,59	15,64	19,48
SEM	3,31	2,89	2,39	2,97
Min	20	-81	10	-59
Median	48,0	7,5	47,0	12,0
Max	120	41	88	48
MW-Unterschied	4,60			
MW-Unterschied p-Wert	0,2700			
Gepoolter SEM	4,1440			
Hedges' g	0,2334			
Hedges' g SEM	0,2128			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1897; 0,6564			
60 Wochen^c				
n	45	45	42	42
MW	52,6	8,0	45,9	10,1
SD	24,63	17,63	16,04	19,35
SEM	3,67	2,63	2,47	2,99
Min	20	-73	14	-56
Median	50,0	9,0	44,5	8,0
Max	137	38	94	44
MW-Unterschied	2,10			
MW-Unterschied p-Wert	0,5993			
Gepoolter SEM	3,9821			
Hedges' g	0,1125			
Hedges' g SEM	0,2147			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3144; 0,5394			
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW:				

Prednison ^a (N = 52)		Avacopan ^a (N = 53)	
Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate			
Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m ² angegeben.			
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.			
^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.			
^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.			

Tabelle 4-142 zeigt die Ergebnisse der Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation. Zur Baseline betrug die mittlere eGFR bei 52/52 Patienten der Prednison-Gruppe 43,7 mL/min/1,73 m² (SD = 28,79) und bei 50/53 Patienten der Avacopan-Gruppe 34,5 mL/min/1,73 m² (SD = 20,34). Zu Woche 26 änderte sich der eGFR im Vergleich zur Baseline bei 46/52 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 4,1 mL/min/1,73 m² auf 48,9 mL/min/1,73 m² (SD = 24,60) und bei 45/53 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 8,4 mL/min/1,73 m² auf 44,2 mL/min/1,73 m² (SD = 17,27). Zu Studienwoche 52 verbesserte sich die eGFR bei 46/52 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 6,3 mL/min/1,73 m² leicht auf 50,9 mL/min/1,73 m² (SD = 22,47) und bei 43/53 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 10,9 mL/min/1,73 m² auf 46,6 mL/min/1,73 m² (SD = 15,64) im Vergleich zur Baseline.

Während der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne Avacopan- und Prednison-Medikation stieg die mittlere eGFR in beiden Gruppen im Vergleich zur Baseline leicht an. Hier wurde bei 45/52 Patienten der Prednison-Gruppe eine durchschnittliche Änderung um 8,0 mL/min/1,73 m² auf 52,6 mL/min/1,73 m² (SD = 24,63) und bei 42/53 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 10,1 mL/min/1,73 m² auf 45,9 mL/min/1,73 m² (SD = 16,04) berichtet. Im Vergleich zu Woche 52 verbesserte sich der eGFR in der Prednison-Gruppe über die Zeit und verschlechterte sich leicht in der Avacopan-Gruppe, wenn nicht mehr mit Avacopan oder Prednison behandelt wurde.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Begleitmedikation

Innerhalb der Subgruppe der Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation verbesserte sich die Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen. Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede der mittleren eGFR zwischen den Behandlungsarmen. Numerisch war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe zu Studienwoche 26 und 52 leicht überlegen. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug hier zugunsten Avacopans 2,50 mL/min/1,73 m² zu Studienwoche 26 beziehungsweise 2,70 mL/min/1,73 m² zu Studienwoche 52. Somit verbesserte sich die Nierenfunktion zu Woche 26 und 52 bei Patienten,

die Rituximab als Begeleitmedikation erhielten, in der Avacopan-Gruppe etwas mehr als in der Prednison-Gruppe. In der Nachbeobachtungsphase war die Änderung des eGFR mit einer durchschnittlichen Änderung um $-0,20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ vergleichbar.

Bei den Patienten mit Cyclophosphamid als Begeleitmedikation wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der eGFR zwischen den Behandlungsarmen festgestellt, aber auch hier verbesserte sich die Nierenfunktion in beiden Armen. Jedoch betrug der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen zu Studienwoche 26 $4,30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ und zu Studienwoche 52 $4,60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ zugunsten der Avacopan-Behandlung. Dieser Unterschied verringerte sich in der Nachbeobachtungsphase auf $2,10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Somit verbesserte sich die Nierenfunktion numerisch zu Woche 26 bis zur Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 bei Patienten, die Cyclophosphamid als Begeleitmedikation erhielten, in der Avacopan-Gruppe etwas mehr als in der Prednison-Gruppe.

Insgesamt stieg in beiden Subgruppen nach Begeleitmedikation in beiden Behandlungsarmen die Nierenfunktion über die Zeit, es konnten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Jedoch wurde eine numerische Überlegenheit der Avacopan-Gruppe ermittelt und somit eine stärkere Verbesserung der Nierenfunktion. Die Ergebnisse waren zwischen den Begeleitmedikationen vergleichbar.

Subgruppen nach AAV-Typ

Tabelle 4-143: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit GPA

	Prednison ^a (N = 63)		Avacopan ^a (N = 65)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	63	-	64	-
MW	54,8	-	57,6	-
SD	30,57	-	31,33	-
SEM	3,85	-	3,92	-
Min	16	-	16	-
Median	52,0	-	55,5	-
Max	140	-	117	-
26 Wochen				
n	61	61	58	58
MW	55,6	1,2	63,3	3,3
SD	24,33	19,78	28,27	17,02
SEM	3,11	2,53	3,71	2,23
Min	15	-84	13	-58

	Prednison ^a (N = 63)		Avacopan ^a (N = 65)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	54,0	5,0	58,5	2,5
Max	139	43	143	56
MW-Unterschied	2,10			
MW-Unterschied p-Wert	0,5347			
Gepoolter SEM	3,3725			
Hedges' g	0,1130			
Hedges' g SEM	0,1835			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2505; 0,4765			
52 Wochen				
n	60	60	56	56
MW	57,3	3,0	62,4	2,3
SD	23,05	20,24	26,04	19,36
SEM	2,98	2,61	3,48	2,59
Min	15	-81	8	-59
Median	57,0	4,0	59,5	-0,5
Max	120	36	134	51
MW-Unterschied	-0,70			
MW-Unterschied p-Wert	0,8494			
Gepoolter SEM	3,6770			
Hedges' g	-0,0351			
Hedges' g SEM	0,1858			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4032; 0,3330			
60 Wochen^c				
n	59	59	57	57
MW	57,4	4,3	60,8	0,7
SD	23,17	18,24	24,51	17,59
SEM	3,02	2,37	3,25	2,33
Min	16	-73	9	-56
Median	55,0	6,0	59,0	0,0
Max	137	38	115	43
MW-Unterschied	-3,60			
MW-Unterschied p-Wert	0,2810			

	Prednison ^a (N = 63)		Avacopan ^a (N = 65)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM		3,3235		
Hedges' g		-0,1997		
Hedges' g SEM		0,1862		
Hedges' g 95 %-KI		-0,5686; 0,1691		
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

In Tabelle 4-143 sind die Daten der Änderung der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit GPA zusammengefasst. Zur Baseline betrug der Mittelwert der eGFR bei 63/63 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe 54,8 mL/min/1,73 m² (SD = 30,57) und bei 64/65 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe 57,6 mL/min/1,73 m² (SD = 31,33). Zu Woche 26 erhöhte sich die eGFR im Vergleich zur Baseline bei 61/63 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um geringfügige 1,2 mL/min/1,73 m² auf 55,6 mL/min/1,73 m² (SD = 24,33) und bei 58/65 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe leicht um mittlere 3,3 mL/min/1,73 m² auf 63,3 mL/min/1,73 m² (SD = 28,27). Zu Studienwoche 52 stieg die mittlere eGFR bei 60/63 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe um 3,0 mL/min/1,73 m² auf 57,3 mL/min/1,73 m² (SD = 2) und bei 56/65 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 2,3 mL/min/1,73 m² auf 62,4 mL/min/1,73 m² (SD = 15,64) nur leicht im Vergleich zur Baseline an.

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 ohne Avacopan- und Prednison-Behandlung änderte sich die mittlere eGFR im Vergleich zur Baseline bei 59/63 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 4,3 mL/min/1,73 m² auf 57,4 mL/min/1,73 m² (SD = 23,17) und bei 57/65 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 0,7 mL/min/1,73 m² auf 60,8 mL/min/1,73 m² (SD = 24,51). Im Vergleich zu Woche 52 ist die eGFR in der Prednison-Gruppe nahezu unverändert geblieben und in der Avacopan-Gruppe leicht gestiegen, wenn nicht mehr mit Avacopan oder Prednison behandelt wurde.

Tabelle 4-144: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPA

	Prednison ^a (N = 71)		Avacopan ^a (N = 69)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	71	-	67	-
MW	37,3	-	32,1	-
SD	20,95	-	15,81	-
SEM	2,49	-	1,93	-
Min	12	-	14	-
Median	33,0	-	28,0	-
Max	118	-	88	-
26 Wochen				
n	66	66	63	63
MW	43,1	4,4	40,3	8,5
SD	20,82	9,23	17,72	11,64
SEM	2,56	1,14	2,23	1,47
Min	7	-20	10	-16
Median	38,5	4,5	39,0	6,0
Max	114	25	87	45
MW-Unterschied	4,10			
MW-Unterschied p-Wert	0,0293			
Gepoolter SEM	1,8602			
Hedges' g	0,3880			
Hedges' g SEM	0,1778			
Hedges' g 95 %-KI	0,0362; 0,7398			
52 Wochen				
n	65	65	63	63
MW	44,2	5,5	45,0	12,5
SD	19,30	11,30	18,88	12,75
SEM	2,39	1,40	2,38	1,61
Min	17	-28	9	-17
Median	41,0	5,0	43,0	10,0
Max	102	41	103	52
MW-Unterschied	7,00			
MW-Unterschied p-Wert	0,0013			

	Prednison ^a (N = 71)		Avacopan ^a (N = 69)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	2,1336			
Hedges' g	0,5777			
Hedges' g SEM	0,1804			
Hedges' g 95 %-KI	0,2206; 0,9348			
60 Wochen^c				
n	63	63	62	62
MW	45,1	6,6	43,3	10,9
SD	21,48	11,36	17,62	12,95
SEM	2,71	1,43	2,24	1,65
Min	17	-28	9	-17
Median	40,0	7,0	42,0	8,5
Max	107	35	90	44
MW-Unterschied	4,30			
MW-Unterschied p-Wert	0,0512			
Gepoolter SEM	2,1834			
Hedges' g	0,3505			
Hedges' g SEM	0,1803			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0063; 0,7073			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-144 beschreibt die Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit MPA. Zur Baseline betrug der Mittelwert der eGFR bei 71/71 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe 37,3 mL/min/1,73 m² (SD = 20,95) und bei 67/69 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe 32,1 mL/min/1,73 m² (SD = 32,1). Zu Woche 26 stieg die eGFR im Vergleich zur Baseline bei 66/71 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt leicht um 4,4 mL/min/1,73 m² auf 43,1 mL/min/1,73 m² (SD = 20,81) und bei 63/69 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 8,5 mL/min/1,73 m² auf 40,3 mL/min/1,73 m² (SD = 17,72) an. Die mittlere eGFR verbesserte sich zu Studienwoche 26 in der Avacopan-

Gruppe um 4,10 mL/min/1,73 m² statistisch signifikant (p = 0,03) mehr als in der Prednison-Gruppe. Zu Studienwoche 52 erhöhte sich die durchschnittliche eGFR im Vergleich zur Baseline bei 65/71 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe um 5,5 mL/min/1,73 m² auf 44,2 mL/min/1,73 m² (SD = 19,30) und bei 63/69 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 12,5 mL/min/1,73 m² auf 45,0 mL/min/1,73 m² (SD = 18,88). Hier war der Unterschied von 7,0 mL/min/1,73 m² zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant (p = 0,002).

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60, in der kein Avacopan oder Prednison verabreicht wurde, stieg die mittlere eGFR in beiden Behandlungsarmen weiter an. Bei 63/71 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe erhöhte sich der Mittelwert der eGFR im Schnitt um 6,6 mL/min/1,73 m² auf 45,1 mL/min/1,73 m² (SD = 21,48) und bei 62/69 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 10,9 mL/min/1,73 m² auf 60,8 mL/min/1,73 m² (SD = 24,51). Der Unterschied von 4,30 mL/min/1,73 m² zwischen den Behandlungsarmen war hier zum Vorteil der Avacopan-Behandlung nur sehr knapp statistisch nicht-signifikant (p = 0,0512). Im Vergleich zu Woche 52 ist die eGFR zu Woche 60 ohne Avacopan- oder Prednison-Medikation in der Prednison-Gruppe leicht gestiegen und reduzierte sich in der Avacopan-Gruppe.

Tabelle 4-145: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit PR3

	Prednison ^a (N = 47)		Avacopan ^a (N = 53)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	47	-	52	-
MW	60,2	-	59,4	-
SD	31,99	-	30,88	-
SEM	4,67	-	4,28	-
Min	17	-	16	-
Median	56,0	-	56,0	-
Max	140	-	117	-
26 Wochen				
n	46	46	50	50
MW	58,8	-0,3	62,9	3,3
SD	26,21	21,19	28,43	17,58
SEM	3,86	3,12	4,02	2,49
Min	15	-84	20	-58
Median	57,0	5,0	58,5	3,0
Max	139	32	143	56
MW-Unterschied	3,60			

	Prednison ^a (N = 47)		Avacopan ^a (N = 53)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,3694			
p-Wert				
Gepoolter SEM	3,9918			
Hedges' g	0,1842			
Hedges' g SEM	0,2047			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2223; 0,5907			
52 Wochen				
n	45	45	47	47
MW	61,1	2,0	62,6	2,0
SD	24,05	21,76	25,26	19,76
SEM	3,59	3,24	3,68	2,88
Min	15	-81	16	-59
Median	58,0	4,0	62,0	0,0
Max	120	33	134	51
MW-Unterschied	0,00			
MW-Unterschied p-Wert	1,0000			
Gepoolter SEM	4,3350			
Hedges' g	0,0000			
Hedges' g SEM	0,2086			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4143; 0,4143			
60 Wochen^c				
n	44	44	48	48
MW	62,1	4,5	60,8	0,4
SD	24,25	19,28	23,86	18,06
SEM	3,66	2,91	3,44	2,61
Min	16	-73	17	-56
Median	57,5	6,5	58,5	1,0
Max	137	38	115	43
MW-Unterschied	-4,10			
MW-Unterschied p-Wert	0,2970			
Gepoolter SEM	3,9090			
Hedges' g	-0,2177			
Hedges' g SEM	0,2093			

	Prednison ^a (N = 47)		Avacopan ^a (N = 53)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g 95 %-KI	-0,6336; 0,1982			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-145 fasst die Daten über die Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit PR3 zusammen. Die mittlere eGFR lag zur Baseline bei 47/47 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe bei 60,2 mL/min/1,73 m² (SD = 31,99) und bei 52/53 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe bei 59,4 mL/min/1,73 m² (SD = 30,88). Zu Studienwoche 26 reduzierte sich der Mittelwert der eGFR im Vergleich zur Baseline bei 46/47 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt leicht um -0,3 mL/min/1,73 m² auf 43,1 mL/min/1,73 m² (SD = 26,21). In der Avacopan-Gruppe stieg die eGFR bei 50/53 PR3-Patienten um durchschnittlich 3,3 mL/min/1,73 m² auf 62,9 mL/min/1,73 m² (SD = 28,43) geringfügig an. Zu Studienwoche 52 verbesserte sich der Mittelwert der eGFR wieder in beiden Behandlungsgruppen und zwar bei 45/47 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 2,0 mL/min/1,73 m² auf 61,1 mL/min/1,73 m² (SD = 24,05) und bei 47/53 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 2,0 mL/min/1,73 m² auf 62,6 mL/min/1,73 m² (SD = 18,88).

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit ohne Avacopan- oder Prednison-Behandlung stieg die mittlere eGFR im Vergleich zur Baseline bei 44/47 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe um 4,5 mL/min/1,73 m² auf 62,1 mL/min/1,73 m² (SD = 24,25) weiter an. In der Avacopan-Gruppe blieb die durchschnittliche eGFR mit einer Änderung von mittlere 0,4 mL/min/1,73 m² im Vergleich zur Baseline auf 60,8 mL/min/1,73 m² (SD = 24,51) stabil. Im Vergleich zu Woche 52 während der Studienphase verbesserte sich zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit die eGFR in der Prednison-Gruppe und verschlechterte sich leicht in der Avacopan-Gruppe.

Tabelle 4-146: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPO

	Prednison ^a (N = 87)		Avacopan ^a (N = 81)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				

	Prednison ^a (N = 87)		Avacopan ^a (N = 81)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	87	-	79	-
MW	37,6	-	34,8	-
SD	20,53	-	20,24	-
SEM	2,20	-	2,28	-
Min	12	-	14	-
Median	33,0	-	29,0	-
Max	118	-	100	-
26 Wochen				
n	81	81	71	71
MW	43,6	4,7	43,2	7,9
SD	19,67	10,24	20,66	11,94
SEM	2,19	1,14	2,45	1,42
Min	7	-20	10	-19
Median	40,0	3,0	41,0	6,0
Max	103	43	100	45
MW-Unterschied	3,20			
MW-Unterschied p-Wert	0,0809			
Gepoolter SEM	1,8210			
Hedges' g	0,2871			
Hedges' g SEM	0,1634			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0357; 0,6100			
52 Wochen				
n	80	80	72	72
MW	44,5	5,6	47,0	11,4
SD	18,53	11,98	21,30	13,73
SEM	2,07	1,34	2,51	1,62
Min	17	-28	8	-21
Median	43,5	5,0	44,0	10,0
Max	90	41	103	52
MW-Unterschied	5,80			
MW-Unterschied p-Wert	0,0065			
Gepoolter SEM	2,1024			
Hedges' g	0,4491			

	Prednison ^a (N = 87)		Avacopan ^a (N = 81)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	0,1645			
Hedges' g 95 %-KI	0,1242; 0,7741			
60 Wochen^c				
n	78	78	71	71
MW	44,8	6,0	45,5	9,8
SD	19,94	12,17	20,09	13,48
SEM	2,26	1,38	2,38	1,60
Min	17	-28	9	-20
Median	44,5	6,5	43,0	8,0
Max	103	35	92	44
MW-Unterschied	3,80			
MW-Unterschied p-Wert	0,0742			
Gepoolter SEM	2,1129			
Hedges' g	0,2949			
Hedges' g SEM	0,1649			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0310; 0,6208			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-146 beschreibt die Ergebnisse über die Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit MPO. Der Mittelwert der eGFR betrug zur Baseline bei 87/87 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe 37,6 mL/min/1,73 m² (SD = 20,53) und bei 79/81 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe 34,8 mL/min/1,73 m² (SD = 20,24). Zu Studienwoche 26 reduzierte sich die mittlere eGFR im Vergleich zur Baseline bei 81/87 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt leicht um -4,7 mL/min/1,73 m² auf 43,6 mL/min/1,73 m² (SD = 19,67), während sie in der Avacopan-Gruppe bei 71/81 MPO-Patienten um durchschnittlich 7,9 mL/min/1,73 m² auf 43,2 mL/min/1,73 m² (SD = 20,66) anstieg. Dieser Behandlungsunterschied entging hier zugunsten Avacopans mit einem p-Wert von 0,08 nur knapp einer statistischen Signifikanz. Zu Studienwoche 52 verbesserte sich der Mittelwert der

eGFR im Vergleich zur Baseline statisch signifikant ($p = 0,007$) mehr in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe, und zwar bei 80/87 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 5,6 mL/min/1,73 m² auf 44,5 mL/min/1,73 m² (SD = 18,53) und bei 72/81 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 11,4 mL/min/1,73 m² auf 47,0 mL/min/1,73 m² (SD = 21,30).

Zur Nachbeobachtungszeit in Woche 60, in der keine Avacopan- oder Prednison-Behandlung stattfand, stieg die mittlere eGFR in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zur Baseline weiter an. Bei 78/87 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe wurde eine durchschnittliche Erhöhung von 6,0 mL/min/1,73 m² auf 44,8 mL/min/1,73 m² (SD = 19,94) und bei 71/81 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe von 9,8 mL/min/1,73 m² auf 45,5 mL/min/1,73 m² (SD = 24,51) berichtet. Der Behandlungsunterschied war nur knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,08$). Im Vergleich zu Woche 52 in der Studienphase hat sich die eGFR zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit in der Prednison-Gruppe nahezu kaum geändert und ist in der Avacopan-Gruppe leicht gestiegen.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach AAV-Typ

In der Subgruppe der Patienten mit GPA stieg die Nierenfunktion über die Studienzeit. Es lagen keine signifikanten Behandlungsunterschiede vor. Numerisch verbesserte sich die Nierenfunktion in der Avacopan-Gruppe zu Studienwoche 26 um 2,10 mL/min/1,73 m² etwas mehr als in der Prednison-Gruppe. Zu Studienwoche 52 war die Verbesserung der Nierenfunktion zwischen den Behandlungsgruppen nahezu vergleichbar (absolute mittlere Änderung um -0,7 mL/min/1,73 m²). Zur Nachbeobachtungszeit ohne Avacopan- oder Prednison-Medikation verbesserte sich die Nierenfunktion der Prednison-Gruppe etwas weiter (Absolute mittlere Änderung im Vergleich zur Baseline 4,3 mL/min/1,73 m²), wohingegen die Nierenfunktion der Avacopan-Gruppe sich geringfügig um 0,7 mL/min/1,73 m² im Vergleich zur Baseline änderte.

In der Subgruppe der Patienten mit MPA verbesserte sich die Nierenfunktion ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen über die Zeit. Allerdings war über die gesamte Studiendauer unter der Behandlung mit Avacopan eine statistisch signifikante höhere Änderung der eGFR eingetreten (Studienwoche 26: $p = 0,03$; Studienwoche 52: $p = 0,002$). Zur Nachbeobachtungszeit in Woche 60 ohne Avacopan- oder Prednison-Medikation war der Unterschied zwar sehr knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,0512$), trotzdem zeigte sich ein numerischer Vorteil der Avacopan-Behandlung (Mittlerer Unterschied 4,30 mL/min/1,73 m².) im Vergleich zur Prednison-Behandlung.

In der Subgruppe der Patienten mit PR3 gab es zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, aber einen numerischen Vorteil der Avacopan-Gruppe in der Studienwoche 26. Zu diesem Zeitpunkt verschlechterte sich die Nierenfunktion in der Prednison-Gruppe leicht, wo hingegen diese sich in der Avacopan-Gruppe verbesserte (mittlerer Unterschied 3,60 mL/min/1,73 m²). Zu Studienwoche 52 war die Verbesserung der Nierenfunktion in beiden Gruppen vergleichbar. In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60

stieg die Nierenfunktion der Prednison-Gruppe weiter an, während die eGFR der Avacopan-Gruppe stabil blieb.

In der Subgruppe der Patienten mit MPO verbesserte sich die Nierenfunktion in beiden Behandlungsgruppen, jedoch war der Unterschied zwischen den Gruppen zum Vorteil der Avacopan-Behandlung zu Studienwoche 52 statistisch signifikant ($p = 0,007$). Somit fiel die Verbesserung der Nierenfunktion statistisch signifikant höher in der Avacopan-Gruppe aus. Zu Studienwoche 26 ($p = 0,08$) und auch zur Nachbeobachtungszeit ($p = 0,08$) verbesserte sich die eGFR und somit die Nierenfunktion nur knapp statistisch nicht-signifikant mehr in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe.

Im Vergleich der Subgruppen nach AAV-Typ stieg die Nierenfunktion in allen Gruppen in beiden Behandlungsarmen. Insgesamt sprachen die Patienten mit MPA mit einer statistischen Signifikanz in der Studienphase am besten auf die Therapie mit Avacopan im Vergleich zur Prednison an. Danach folgten die Patienten mit MPO mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion zu Studienwoche 52. In den Subgruppen der GPA und PR3 Patienten konnten lediglich numerische Vorteile der Avacopan-Gruppe gezeigt werden.

Subgruppen nach AAV-Status

Tabelle 4-147: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit neuer AAV Diagnose

	Prednison ^a (N = 100)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	100	-	96	-
MW	44,1	-	42,6	-
SD	28,84	-	27,33	-
SEM	2,88	-	2,79	-
Min	12	-	14	-
Median	34,5	-	32,0	-
Max	140	-	107	-
26 Wochen				
n	94	94	88	88
MW	49,1	3,4	50,0	6,7
SD	25,07	16,93	24,77	15,13
SEM	2,59	1,75	2,64	1,61
Min	7	-84	10	-58
Median	46,0	6,0	45,0	6,0

	Prednison ^a (N = 100)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	139	43	125	56
MW-Unterschied	3,30			
MW-Unterschied p-Wert	0,1669			
Gepoolter SEM	2,3779			
Hedges' g	0,2042			
Hedges' g SEM	0,1487			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0892; 0,4977			
52 Wochen				
n	93	93	87	87
MW	51,2	5,4	52,3	8,7
SD	23,03	17,24	23,11	17,90
SEM	2,39	1,79	2,48	1,92
Min	15	-81	8	-59
Median	49,0	6,0	50,0	10,0
Max	120	41	134	51
MW-Unterschied	3,30			
MW-Unterschied p-Wert	0,2103			
Gepoolter SEM	2,6250			
Hedges' g	0,1869			
Hedges' g SEM	0,1495			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1080; 0,4819			
60 Wochen^c				
n	90	90	86	86
MW	51,7	6,8	51,4	7,7
SD	24,45	15,92	22,22	16,67
SEM	2,58	1,68	2,40	1,80
Min	16	-73	9	-56
Median	49,5	8,0	49,0	7,5
Max	137	38	108	44
MW-Unterschied	0,90			
MW-Unterschied p-Wert	0,7152			
Gepoolter SEM	2,4622			

	Prednison ^a (N = 100)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g		0,0549		
Hedges' g SEM		0,1508		
Hedges' g 95 %-KI		-0,2427; 0,3526		
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

In Tabelle 4-147 ist die Änderung der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit neuer AAV Diagnose dargestellt. Zur Baseline lag die mittlere eGFR bei 100/100 Patienten mit neuer AAV Diagnose der Prednison-Gruppe bei 44,1 mL/min/1,73 m² (SD = 28,84) und bei 96/98 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 42,6 mL/min/1,73 m² (SD = 27,33). Zu Woche 26 änderte sich der Mittelwert der eGFR im Vergleich zur Baseline bei 98/100 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 3,4 mL/min/1,73 m² auf 49,1 mL/min/1,73 m² (SD = 25,07) und bei 88/98 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 6,7 mL/min/1,73 m² auf 50,0 mL/min/1,73 m² (SD = 24,77). Zu Studienwoche 52 stieg die eGFR leicht bei 93/100 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 5,4 mL/min/1,73 m² auf 51,2 mL/min/1,73 m² (SD = 23,03) und bei 87/98 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 8,7 mL/min/1,73 m² auf 52,3 mL/min/1,73 m² (SD = 23,11) im Vergleich zur Baseline an.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne Avacopan und Prednison-Behandlung stieg die mittlere eGFR im Vergleich zur Baseline in beiden Gruppen bei Patienten mit neuer AAV Diagnose leicht an. Hier wurde bei 90/100 Patienten der Prednison-Gruppe eine mittlere Änderung um durchschnittlich 6,8 mL/min/1,73 m² auf 51,7 mL/min/1,73 m² (SD = 24,45) und bei 86/98 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 7,7 mL/min/1,73 m² auf 51,4 mL/min/1,73 m² (SD = 22,22) dokumentiert. Im Vergleich zu Woche 52 ist die eGFR im Prednison-Arm stabil geblieben, während im Avacopan-Arm eine leichte Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit neuer AAV Diagnose vorlag, wenn nicht mehr mit Avacopan behandelt wurde.

Tabelle 4-148: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit AAV Rezidiv

	Prednison ^a (N = 34)		Avacopan ^a (N = 36)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	34	-	35	-
MW	49,8	-	49,9	-
SD	21,82	-	28,30	-
SEM	3,74	-	4,78	-
Min	15	-	17	-
Median	51,5	-	43,0	-
Max	110	-	117	-
26 Wochen				
n	33	33	33	33
MW	49,2	1,3	55,0	4,1
SD	17,82	8,98	29,02	13,29
SEM	3,10	1,56	5,05	2,31
Min	16	-13	11	-29
Median	51,0	0,0	49,0	2,0
Max	76	23	143	41
MW-Unterschied	2,80			
MW-Unterschied p-Wert	0,3189			
Gepoolter SEM	2,7874			
Hedges' g	0,2444			
Hedges' g SEM	0,2471			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2493; 0,7380			
52 Wochen				
n	32	32	32	32
MW	48,6	1,1	55,7	4,9
SD	19,30	12,35	26,82	13,83
SEM	3,41	2,18	4,74	2,44
Min	17	-21	14	-29
Median	51,0	1,0	51,5	4,5
Max	99	33	120	52
MW-Unterschied	3,80			
MW-Unterschied	0,2499			

	Prednison ^a (N = 34)		Avacopan ^a (N = 36)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	3,2720			
Hedges' g	0,2868			
Hedges' g SEM	0,2513			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2155; 0,7891			
60 Wochen^c				
n	32	32	33	33
MW	49,3	1,8	52,5	1,6
SD	18,88	11,78	24,79	13,81
SEM	3,34	2,08	4,31	2,40
Min	17	-28	12	-30
Median	51,5	2,5	48,0	3,0
Max	84	31	115	44
MW-Unterschied	-0,20			
MW-Unterschied p-Wert	0,9500			
Gepoolter SEM	3,1759			
Hedges' g	-0,0154			
Hedges' g SEM	0,2481			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5112; 0,4804			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-148 zeigt die Ergebnisse der Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit AAV Rezidiv. Zur Baseline betrug die mittlere eGFR bei 34/34 Patienten mit AAV Rezidiv der Prednison-Gruppe 49,8 mL/min/1,73 m² (SD = 21,82) und bei 35/36 Patienten der Avacopan-Gruppe 49,9 mL/min/1,73 m² (SD = 28,30). Zu Woche 26 änderte sich die eGFR im Vergleich zur Baseline bei 33/34 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt geringfügig um 1,3 mL/min/1,73 m² auf 49,2 mL/min/1,73 m² (SD = 17,82) und bei 33/36 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 4,1 mL/min/1,73 m² auf 55,0 mL/min/1,73 m²

(SD = 29,02). Zu Studienwoche 52 erhöhte sich die eGFR bei 32/34 Patienten mit AAV Rezidiv der Prednison-Gruppe im Schnitt um 1,1 mL/min/1,73 m² leicht auf 48,6 mL/min/1,73 m² (SD = 19,30) und bei 32/36 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 4,9 mL/min/1,73 m² auf 55,7 mL/min/1,73 m² (SD = 26,82) im Vergleich zur Baseline.

Während der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne Avacopan und Prednison-Medikation stieg die mittlere eGFR in beiden Gruppen im Vergleich zur Baseline weiter leicht an. Hier wurde bei 32/34 Patienten der Prednison-Gruppe eine durchschnittliche Änderung um 1,8 mL/min/1,73 m² auf 49,3 mL/min/1,73 m² (SD = 18,88) und bei 33/36 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 1,6 mL/min/1,73 m² auf 52,5 mL/min/1,73 m² (SD = 24,79) berichtet. Im Vergleich zu Woche 52 verbesserte sich die eGFR bei Patienten mit AAV Rezidiv in der Prednison Gruppe über die Zeit und verschlechterte sich leicht in der Avacopan-Gruppe, wenn nicht mehr mit Avacopan oder Prednison behandelt wurde.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach AAV-Typ

Innerhalb der Subgruppe der Patienten mit neuer AAV Diagnose erhöhte sich die eGFR über die Zeit in beiden Behandlungsarmen der Studie und es gab keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Numerisch war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe zu Studienwoche 26 und 52 leicht überlegen. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug hier jeweils zugunsten Avacopans 3,30 mL/min/1,73 m² zu Studienwoche 26 und zu Studienwoche 52. Somit verbesserte sich die Nierenfunktion zu Woche 26 und 52 bei Patienten mit neuer AAV-Diagnose in der Avacopan-Gruppe etwas stärker als in der Prednison-Gruppe. In der Nachbeobachtungsphase war die Änderung der eGFR mit einer durchschnittlichen Änderung um 0,90 mL/min/1,73 m² stabil geblieben.

Bei den Patienten mit einem AAV Rezidiv stieg die Nierenfunktion über die Zeit in beiden Behandlungsgruppen und es wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der eGFR zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Jedoch betrug der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen zu Studienwoche 26 2,80 mL/min/1,73 m² und zu Studienwoche 52 3,80 mL/min/1,73 m² zugunsten der Avacopan-Behandlung. Dieser Unterschied verringerte sich in der Nachbeobachtungsphase auf -0,20 mL/min/1,73 m². Somit verbesserte sich die Nierenfunktion numerisch in der Studienphase und war in der Nachbeobachtungsphase, in Woche 60 bei Patienten einem AAV Rezidiv eher vergleichbar.

Insgesamt verbesserte sich die Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen beider Subgruppen nach AAV Status und es konnten keine signifikanten Behandlungsunterschiede gezeigt werden. Es lag jedoch eine numerische Überlegenheit der Avacopan-Gruppe in der Studienphase im Vergleich zur Prednison-Gruppe und somit eine höhere Verbesserung der Nierenfunktion vor. In der Nachbeobachtungsphase war die Verbesserung der Nierenfunktion zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Gemessen an der eGFR konnten keine Behandlungsunterschiede in Abhängigkeit des AAV Status festgestellt werden.

Allgemeine Subgruppen der ADVOCATE-Studie**Subgruppen nach Geschlecht**

Tabelle 4-149: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Männliche Patienten

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 84)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	76	-	82	-
MW	48,8	-	45,0	-
SD	27,29	-	26,46	-
SEM	3,13	-	2,92	-
Min	12	-	15	-
Median	45,5	-	37,0	-
Max	140	-	117	-
26 Wochen				
n	74	74	76	76
MW	51,3	1,7	50,5	5,1
SD	21,72	16,55	24,70	13,55
SEM	2,53	1,92	2,83	1,55
Min	7	-84	10	-29
Median	51,5	3,0	46,0	5,0
Max	114	43	143	45
MW-Unterschied	3,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,1703			
Gepoolter SEM	2,4676			
Hedges' g	0,2245			
Hedges' g SEM	0,1638			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0993; 0,5482			
52 Wochen				
n	71	71	76	76
MW	53,4	3,2	51,6	6,3
SD	20,82	18,36	23,19	15,51
SEM	2,47	2,18	2,66	1,78
Min	18	-81	8	-29
Median	53,0	3,0	51,0	7,0
Max	109	41	120	52

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 84)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	3,10			
MW-Unterschied p-Wert	0,2725			
Gepoolter SEM	2,8144			
Hedges' g	0,1819			
Hedges' g SEM	0,1654			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1450; 0,5088			
60 Wochen^c				
n	69	69	75	75
MW	54,4	4,0	50,2	4,7
SD	22,24	16,84	22,71	14,70
SEM	2,68	2,03	2,62	1,70
Min	19	-73	9	-30
Median	54,0	5,0	47,0	4,0
Max	129	35	115	44
MW-Unterschied	0,70			
MW-Unterschied p-Wert	0,7919			
Gepoolter SEM	2,6478			
Hedges' g	0,0441			
Hedges' g SEM	0,1668			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2857; 0,3739			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

In Tabelle 4-149 sind die Daten der Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei männlichen Patienten zusammengefasst. Zur Baseline betrug der Mittelwert der eGFR bei 76/76 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe 48,8 mL/min/1,73 m² (SD = 27,29) und bei 82/84 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe 45,0 mL/min/1,73 m² (SD = 26,46). Zu Woche 26 erhöhte sich die eGFR im Vergleich zur Baseline bei 74/76 männlichen Patienten

der Prednison-Gruppe im Schnitt um geringfügige 1,7 mL/min/1,73 m² auf 51,3 mL/min/1,73 m² (SD = 21,72) und bei 76/84 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 5,1 mL/min/1,73 m² auf 50,5 mL/min/1,73 m² (SD = 24,70). Zu Studienwoche 52 stieg die mittlere eGFR bei 71/76 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe minimal um 3,2 mL/min/1,73 m² auf 53,7 mL/min/1,73 m² (SD = 20,82) und bei 76/84 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 6,3 mL/min/1,73 m² auf 51,6 mL/min/1,73 m² (SD = 23,19) im Vergleich zur Baseline an.

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 ohne Avacopan und Prednison-Behandlung änderte sich die mittlere eGFR im Vergleich zur Baseline bei 69/76 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 4,0 mL/min/1,73 m² auf 54,4 mL/min/1,73 m² (SD = 22,24) und bei 75/84 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 4,7 mL/min/1,73 m² auf 50,2 mL/min/1,73 m² (SD = 22,71). Im Vergleich zu Woche 52 ist die eGFR in beiden Behandlungsarmen leicht gesunken, wenn nicht mehr mit Avacopan oder Prednison behandelt wurde.

Tabelle 4-150: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Weibliche Patienten

	Prednison ^a (N = 58)		Avacopan ^a (N = 50)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	58	-	49	-
MW	41,4	-	43,9	-
SD	26,90	-	29,86	-
SEM	3,53	-	4,27	-
Min	15	-	14	-
Median	33,0	-	32,0	-
Max	121	-	107	-
26 Wochen				
n	53	53	45	45
MW	46,1	4,5	52,8	7,4
SD	25,33	13,23	28,21	16,38
SEM	3,48	1,82	4,20	2,44
Min	15	-49	18	-58
Median	41,0	5,0	45,0	6,0
Max	139	32	125	56
MW-Unterschied	2,90			
MW-Unterschied p-Wert	0,3431			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 58)		Avacopan ^a (N = 50)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	3,0440			
Hedges' g	0,1949			
Hedges' g SEM	0,2032			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2084; 0,5982			
52 Wochen				
n	54	54	43	43
MW	46,7	5,8	55,9	10,2
SD	23,30	12,85	25,66	19,12
SEM	3,17	1,75	3,91	2,92
Min	15	-47	26	-59
Median	41,0	6,0	49,0	9,0
Max	120	28	134	51
MW-Unterschied	4,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,1993			
Gepoolter SEM	3,4042			
Hedges' g	0,2737			
Hedges' g SEM	0,2053			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1339; 0,6813			
60 Wochen^c				
n	53	53	44	44
MW	46,7	7,3	54,2	8,3
SD	23,60	12,30	23,17	18,21
SEM	3,24	1,69	3,49	2,74
Min	16	-34	21	-56
Median	45,0	7,0	49,5	9,0
Max	137	38	108	44
MW-Unterschied	1,00			
MW-Unterschied p-Wert	0,7568			
Gepoolter SEM	3,2193			
Hedges' g	0,0651			
Hedges' g SEM	0,2040			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3399; 0,4701			
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: N:				

Prednison ^a (N = 58)		Avacopan ^a (N = 50)	
Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate			
Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m ² angegeben.			
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.			
^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.			
^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.			

Tabelle 4-150 beschreibt die Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei weiblichen Patienten. Zur Baseline lag der Mittelwert der eGFR bei 58/58 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe bei 41,4 mL/min/1,73 m² (SD = 26,90) und bei 49/50 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe bei 43,9 mL/min/1,73 m² (SD = 29,86). Zu Woche 26 stieg die eGFR im Vergleich zur Baseline bei 53/58 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt leicht um 4,5 mL/min/1,73 m² auf 46,1 mL/min/1,73 m² (SD = 20,81) und bei 45/50 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 7,4 mL/min/1,73 m² auf 43,9 mL/min/1,73 m² (SD = 29,86) an. Zu Studienwoche 52 erhöhte sich die mittlere eGFR im Vergleich zur Baseline bei 54/58 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe um 5,8 mL/min/1,73 m² auf 46,7 mL/min/1,73 m² (SD = 23,20) und bei 43/50 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 10,2 mL/min/1,73 m² auf 55,9 mL/min/1,73 m² (SD = 25,66).

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60, in der kein Avacopan oder Prednison verabreicht wurde, stieg die mittlere eGFR in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zur Baseline weiter an. Bei 53/58 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe erhöhte sich die eGFR im Schnitt um 7,3 mL/min/1,73 m² auf 46,7 mL/min/1,73 m² (SD = 23,60) und bei 44/50 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 8,3 mL/min/1,73 m² auf 54,2 mL/min/1,73 m² (SD = 23,17). Im Vergleich zu Studienwoche 52 ist die eGFR zu Woche 60 ohne Avacopan oder Prednison-Medikation in der Prednison-Gruppe vergleichbar geblieben und reduzierte sich geringfügig in der Avacopan-Gruppe.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Geschlecht

In der Subgruppe der männlichen Patienten erhöhte sich die Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen über die Zeit im Vergleich zur Baseline und es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Numerisch verbesserte sich die Nierenfunktion in der Avacopan-Gruppe etwas mehr als in der Prednison-Gruppe, und zwar zu Studienwoche 26 um 3,40 mL/min/1,73 m² und zu Studienwoche 52 um 3,10 mL/min/1,73 m². Zur

Nachbeobachtungszeit ohne Avacopan- oder Prednison-Medikation war die Verbesserung der Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Auch in der Subgruppe der weiblichen Patienten stieg die Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen. Es lagen keine signifikanten Behandlungsunterschiede vor. Numerisch gab es jedoch in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Baseline einen Vorteil in der Verbesserung der Nierenfunktion. Zu Studienwoche 26 stieg die mittlere eGFR um 2,90 mL/min/1,73 m² und zu Studienwoche 52 um 4,40 mL/min/1,73 m² höher in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe an. Zur Nachbeobachtungszeit ohne Avacopan- oder Prednison-Medikation war die Verbesserung der Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Im Vergleich der Subgruppen nach Geschlecht stieg die Nierenfunktion in beiden Subgruppen in beiden Behandlungsgruppen, jedoch war die Avacopan-Gruppe in der Studienphase der Prednison-Medikation in Bezug die eGFR numerisch etwas überlegen und in der Nachbeobachtungszeit eher vergleichbar. Eine Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen konnte nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse waren zwischen den männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar.

Subgruppen nach Region

Tabelle 4-151: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 92)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	107	-	90	-
MW	45,8	-	44,4	-
SD	28,48	-	26,86	-
SEM	2,75	-	2,83	-
Min	12	-	14	-
Median	36,0	-	36,5	-
Max	140	-	117	-
26 Wochen				
n	101	101	83	83
MW	49,0	2,6	52,2	6,7
SD	24,92	15,90	25,89	12,72
SEM	2,48	1,58	2,84	1,40
Min	7	-84	10	-16
Median	47,0	5,0	46,0	6,0
Max	139	43	143	45

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 92)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	4,10			
MW-Unterschied p-Wert	0,0537			
Gepoolter SEM	2,1110			
Hedges' g	0,2805			
Hedges' g SEM	0,1489			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0132; 0,5743			
52 Wochen				
n	99	99	82	82
MW	50,7	4,3	53,7	8,3
SD	23,48	16,78	23,11	15,38
SEM	2,36	1,69	2,55	1,70
Min	15	-81	9	-23
Median	49,0	5,0	51,5	8,0
Max	120	41	120	52
MW-Unterschied	4,00			
MW-Unterschied p-Wert	0,0969			
Gepoolter SEM	2,3971			
Hedges' g	0,2461			
Hedges' g SEM	0,1499			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0497; 0,5418			
60 Wochen^c				
n	96	96	82	82
MW	51,3	5,5	52,1	6,5
SD	24,41	15,85	22,74	14,91
SEM	2,49	1,62	2,51	1,65
Min	16	-73	9	-23
Median	49,5	7,0	50,0	5,0
Max	137	38	115	44
MW-Unterschied	1,00			
MW-Unterschied p-Wert	0,6659			
Gepoolter SEM	2,3123			
Hedges' g	0,0644			

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 92)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM		0,1504		
Hedges' g 95 %-KI		-0,2324; 0,3613		
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-151 fasst die Daten über die Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Europa zusammen. Die mittlere eGFR lag zur Baseline bei 107/107 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe bei 45,8 mL/min/1,73 m² (SD = 28,48) und bei 90/92 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe bei 44,4 mL/min/1,73 m² (SD = 26,86). Zu Studienwoche 26 änderte sich die mittlere eGFR im Vergleich zur Baseline bei 101/107 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 2,6 mL/min/1,73 m² auf 49,0 mL/min/1,73 m² (SD = 24,92), während die Erhöhung in der Avacopan-Gruppe bei 83/92 europäischen Patienten um durchschnittlich 6,7 mL/min/1,73 m² auf 52,2 mL/min/1,73 m² (SD = 25,89) größer ausfiel. Der Behandlungsunterschied von 4,10 mL/min/1,73 m² zugunsten der Avacopan-Behandlung zwischen den Behandlungsarmen war hier knapp statistisch nicht-signifikant (p = 0,054). Zu Studienwoche 52 verbesserte sich der Mittelwert der eGFR in beiden Behandlungsgruppen etwas weiter und zwar bei 99/107 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 4,3 mL/min/1,73 m² auf 50,7 mL/min/1,73 m² (SD = 23,48) und bei 82/92 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 8,3 mL/min/1,73 m² auf 53,7 mL/min/1,73 m² (SD = 23,11).

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit ohne Avacopan- oder Prednison-Behandlung stieg die mittlere eGFR in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zur Baseline weiter geringfügig an und zwar bei 96/107 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 5,5 mL/min/1,73 m² auf 51,3 mL/min/1,73 m² (SD = 24,41) und bei 82/92 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 6,5 mL/min/1,73 m² auf 52,1 mL/min/1,73 m² (SD = 22,74). Im Vergleich zu Woche 52 in der Studienphase verbesserte sich die eGFR zu Woche 60 in der Nachbeobachtungsphase in der Prednison-Gruppe minimal und verschlechterte sich leicht in der Avacopan-Gruppe.

Tabelle 4-152: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa, Rest der Welt und außer Japan

	Prednison ^a (N = 112)		Avacopan ^a (N = 103)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	112	-	100	-
MW	45,2	-	43,4	-
SD	28,08	-	27,28	-
SEM	2,65	-	2,73	-
Min	12	-	14	-
Median	35,5	-	34,5	-
Max	140	-	117	-
26 Wochen				
n	105	105	91	91
MW	48,8	2,8	51,0	6,3
SD	24,71	15,75	25,83	14,11
SEM	2,41	1,54	2,71	1,48
Min	7	-84	10	-58
Median	47,0	5,0	45,0	6,0
Max	139	43	143	45
MW-Unterschied	3,50			
MW-Unterschied p-Wert	0,1029			
Gepoolter SEM	2,1359			
Hedges' g	0,2319			
Hedges' g SEM	0,1437			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0515; 0,5154			
52 Wochen				
n	104	104	90	90
MW	50,2	4,5	52,8	8,1
SD	23,30	16,49	23,07	16,88
SEM	2,28	1,62	2,43	1,78
Min	15	-81	9	-59
Median	49,0	5,0	51,0	8,0
Max	120	41	120	52
MW-Unterschied	3,60			
MW-Unterschied	0,1364			

	Prednison ^a (N = 112)		Avacopan ^a (N = 103)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	2,4068			
Hedges' g	0,2148			
Hedges' g SEM	0,1444			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0699; 0,4996			
60 Wochen^c				
n	101	101	90	90
MW	50,7	5,7	51,4	6,5
SD	24,28	15,61	22,77	16,25
SEM	2,42	1,55	2,40	1,71
Min	16	-73	9	-56
Median	49,0	7,0	49,0	5,5
Max	137	38	115	44
MW-Unterschied	0,80			
MW-Unterschied p-Wert	0,7293			
Gepoolter SEM	2,3079			
Hedges' g	0,0502			
Hedges' g SEM	0,1450			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2358; 0,3361			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-152 Tabelle 4-146 beschreibt die Ergebnisse über die Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Europa, den Rest der Welt außer Japan. Der Mittelwert der eGFR bei Patienten dieser Region betrug zur Baseline bei 112/112 Patienten der Prednison-Gruppe 45,2 mL/min/1,73 m² (SD = 28,08) und bei 100/103 Patienten der Avacopan-Gruppe 43,4 mL/min/1,73 m² (SD = 27,28). Zu Studienwoche 26 stieg die mittlere eGFR im Vergleich zur Baseline bei 105/112 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt leicht um

2,8 mL/min/1,73 m² auf 48,8 mL/min/1,73 m² (SD = 24,71) und in der Avacopan-Gruppe bei 91/103 Patienten um durchschnittlich 6,3 mL/min/1,73 m² auf 51,0 mL/min/1,73 m² (SD = 25,83) an. Zu Studienwoche 52 verbesserte sich dann der Mittelwert der eGFR bei Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan weiter geringfügig im Vergleich zur Baseline bei 104/112 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 4,5 mL/min/1,73 m² auf 50,2 mL/min/1,73 m² (SD = 23,30) und bei 90/103 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 8,1 mL/min/1,73 m² auf 52,8 mL/min/1,73 m² (SD = 23,07).

Zur Nachbeobachtungszeit in Woche 60, in der keine Avacopan- oder Prednison-Behandlung stattfand, stieg die mittlere eGFR in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zur Baseline bei Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan weiter an. Bei 101/112 Patienten der Prednison-Gruppe betrug der Anstieg im Schnitt 5,7 mL/min/1,73 m² und lag bei 50,7 mL/min/1,73 m² (SD = 24,28). Bei 90/103 Patienten der Avacopan-Gruppe wurde eine durchschnittliche Erhöhung der eGFR von 6,5 mL/min/1,73 m² auf 51,6 mL/min/1,73 m² (SD = 22,77) gemessen. Im Vergleich zu Woche 52 während der Studienphase hat sich die eGFR zu Woche 60 ohne Avacopan oder Prednison-Medikation in der Prednison-Gruppe nahezu kaum geändert und ist in der Avacopan-Gruppe leicht gesunken.

Tabelle 4-153: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Nordamerika

	Prednison ^a (N = 14)		Avacopan ^a (N = 24)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	14	-	24	-
MW	53,9	-	52,4	-
SD	24,88	-	30,20	-
SEM	6,65	-	6,16	-
Min	17	-	17	-
Median	54,0	-	37,5	-
Max	117	-	110	-
26 Wochen				
n	14	14	23	23
MW	56,1	2,3	56,1	5,1
SD	15,81	15,52	29,03	17,55
SEM	4,22	4,15	6,05	3,66
Min	30	-39	13	-29
Median	55,0	3,0	47,0	5,0
Max	87	23	125	56
MW-Unterschied	2,80			

	Prednison ^a (N = 14)		Avacopan ^a (N = 24)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,6160			
p-Wert				
Gepoolter SEM	5,5334			
Hedges' g	0,1628			
Hedges' g SEM	0,3395			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5264; 0,8520			
52 Wochen				
n	14	14	22	22
MW	57,7	3,9	59,0	6,7
SD	14,38	17,05	29,59	18,26
SEM	3,84	4,56	6,31	3,89
Min	30	-33	8	-29
Median	59,0	4,5	50,0	5,0
Max	84	28	134	51
MW-Unterschied	2,80			
MW-Unterschied p-Wert	0,6434			
Gepoolter SEM	5,9938			
Hedges' g	0,1538			
Hedges' g SEM	0,3424			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5420; 0,8495			
60 Wochen^c				
n	14	14	22	22
MW	58,4	4,6	56,7	4,5
SD	15,84	14,59	24,99	16,92
SEM	4,23	3,90	5,33	3,61
Min	32	-28	9	-30
Median	54,5	5,5	51,5	5,5
Max	89	31	108	41
MW-Unterschied	-0,10			
MW-Unterschied p-Wert	0,9851			
Gepoolter SEM	5,3143			
Hedges' g	-0,0061			
Hedges' g SEM	0,3419			

	Prednison ^a (N = 14)		Avacopan ^a (N = 24)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g 95 %-KI				-0,7009; 0,6887
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

In Tabelle 4-153 ist die Änderung der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Nordamerika dargestellt. Zur Baseline lag die mittlere eGFR bei 14/14 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe bei 53,9 mL/min/1,73 m² (SD = 24,88) und bei 24/24 nordamerikanischen Patienten der Avacopan-Gruppe bei 52,4 mL/min/1,73 m² (SD = 30,20). Zu Woche 26 änderte sich der Mittelwert der eGFR minimal im Vergleich zur Baseline bei 14/14 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 2,3 mL/min/1,73 m² auf 56,1 mL/min/1,73 m² (SD = 15,81) und bei 23/24 nordamerikanischen Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 5,1 mL/min/1,73 m² auf 56,1 mL/min/1,73 m² (SD = 29,03). Zu Studienwoche 52 stieg die eGFR weiter leicht bei 14/14 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 3,9 mL/min/1,73 m² auf 57,7 mL/min/1,73 m² (SD = 14,38) und bei 22/24 nordamerikanischen Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 6,7 mL/min/1,73 m² auf 59,0 mL/min/1,73 m² (SD = 29,59) im Vergleich zur Baseline an.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne Avacopan und Prednison-Behandlung erhöhte sich die mittlere eGFR im Vergleich zur Baseline in beiden Gruppen geringfügig. Hier wurde bei 14/14 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe eine mittlere Änderung um durchschnittlich 4,6 mL/min/1,73 m² auf 58,4 mL/min/1,73 m² (SD = 15,84) und bei 22/24 nordamerikanischen Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 4,5 mL/min/1,73 m² auf 56,7 mL/min/1,73 m² (SD = 24,99) dokumentiert. Im Vergleich zu Woche 52 ist die eGFR im Prednison-Arm etwas gestiegen, während im Avacopan-Arm eine Verschlechterung der eGFR vorlag, wenn nicht mehr mit Avacopan behandelt wurde.

Tabelle 4-154: Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Japan

	Prednison ^a (N = 8)		Avacopan ^a (N = 7)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	8	-	7	-
MW	36,1	-	35,1	-
SD	15,32	-	21,01	-
SEM	5,42	-	7,94	-
Min	20	-	15	-
Median	32,5	-	30,0	-
Max	63	-	78	-
26 Wochen				
n	8	8	7	7
MW	41,3	5,1	39,9	4,7
SD	10,05	7,28	12,05	12,74
SEM	3,55	2,57	4,55	4,81
Min	31	-5	22	-19
Median	37,0	2,5	39,0	7,0
Max	58	15	59	19
MW-Unterschied	-0,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,9426			
Gepoolter SEM	5,4535			
Hedges' g	-0,0371			
Hedges' g SEM	0,5176			
Hedges' g 95 %-KI	-1,1553; 1,0811			
52 Wochen				
n	7	7	7	7
MW	39,9	3,1	40,6	5,4
SD	7,90	11,13	11,97	15,33
SEM	2,99	4,21	4,52	5,79
Min	31	-18	22	-21
Median	37,0	4,0	40,0	7,0
Max	52	16	57	30
MW-Unterschied	2,30			
MW-Unterschied p-Wert	0,7535			

	Prednison ^a (N = 8)		Avacopan ^a (N = 7)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	7,1588			
Hedges' g	0,1608			
Hedges' g SEM	0,5354			
Hedges' g 95 %-KI	-1,0057; 1,3273			
60 Wochen^c				
n	7	7	7	7
MW	40,7	4,0	40,0	4,9
SD	10,26	7,23	12,29	12,98
SEM	3,88	2,73	4,64	4,91
Min	31	-8	19	-20
Median	38,0	5,0	41,0	7,0
Max	55	12	58	21
MW-Unterschied	0,90			
MW-Unterschied p-Wert	0,8754			
Gepoolter SEM	5,6179			
Hedges' g	0,0802			
Hedges' g SEM	0,5347			
Hedges' g 95 %-KI	-1,0849; 1,2453			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>Es wurden nur Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline dargestellt. eGFR wird in der Einheit mL/min/1,73 m² angegeben.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-154 zeigt die Ergebnisse der Änderungen der eGFR in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Japan. Zur Baseline betrug die mittlere eGFR bei 8/8 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe 36,1 mL/min/1,73 m² (SD = 15,32) und bei 7/7 japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe 35,1 mL/min/1,73 m² (SD = 21,01). Zu Woche 26 änderte sich die eGFR im Vergleich zur Baseline bei 8/8 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt geringfügig um 5,1 mL/min/1,73 m² auf 41,3 mL/min/1,73 m² (SD = 10,05) und bei 7/7 japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 4,7 mL/min/1,73 m² auf 39,9 mL/min/1,73 m² (SD = 12,05). Zu Studienwoche 52 erhöhte sich die eGFR bei 7/8

japanischen Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 3,1 mL/min/1,73 m² leicht auf 39,9 mL/min/1,73 m² (SD = 7,90) und bei 7/7 japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 5,4 mL/min/1,73 m² auf 40,6 mL/min/1,73 m² (SD = 11,97) im Vergleich zur Baseline.

Während der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne Avacopan und Prednison-Medikation stieg die mittlere eGFR in beiden Gruppen im Vergleich zur Baseline weiter geringfügig an. Hier wurde bei 7/8 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe von einer durchschnittlichen Änderung um 4,0 mL/min/1,73 m² auf 40,7 mL/min/1,73 m² (SD = 10,26) und bei 7/7 japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 4,9 mL/min/1,73 m² auf 40,0 mL/min/1,73 m² (SD = 24,79) berichtet. Im Vergleich zu Woche 52 verbesserte sich die eGFR in der Prednison Gruppe über die Zeit geringfügig und verschlechterte sich leicht in der Avacopan-Gruppe, wenn nicht mehr mit Avacopan oder Prednison behandelt wurde.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Region

In der Subgruppe der Patienten aus Europa verbesserte sich die Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen über die Zeit, jedoch wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Numerisch war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe in der Studienphase überlegen. Zu Studienwoche 26 verfehlte der mittlere Unterschied von 4,10 mL/min/1,73 m² zugunsten der Avacopan-Behandlung nur knapp eine statistische Signifikanz ($p = 0,054$). Zu Studienwoche 52 betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen 4,00 mL/min/1,73 m². In der Nachbeobachtungszeit, als keine Avacopan- oder Prednison-Medikation mehr verabreicht wurde, war die mittlere eGFR und somit die Verbesserung der Nierenfunktion stabil geblieben (absolute Änderung: 1,00 mL/min/1,73 m²).

In der Subgruppe der Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan stieg die Nierenfunktion ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen über die Zeit, jedoch wurden auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Numerisch war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe in der Studienphase überlegen. Zu Studienwoche 26 betrug der mittlere Behandlungsunterschied 3,50 mL/min/1,73 m² und zu Studienwoche 52 3,60 mL/min/1,73 m². In der Nachbeobachtungszeit, als keine Avacopan- oder Prednison-Medikation mehr verabreicht wurde, war die mittlere eGFR und somit die Verbesserung der Nierenfunktion ebenfalls stabil geblieben (Absolute Änderung: 0,80 mL/min/1,73 m²).

Bei den Patienten aus Nordamerika erhöhte sich die Nierenfunktion über die Zeit in beiden Behandlungsgruppen. Signifikante Unterschiede lagen jedoch nicht vor. In der Studienphase war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe numerisch überlegen. Hier betrug der mittlere Unterschied zugunsten Avacopans zu Studienwoche 26 und 52 jeweils 2,80 mL/min/1,73 m². In der Nachbeobachtungszeit blieb die Verbesserung der Nierenfunktion stabil und zwischen den Gruppen vergleichbar (MW-Unterschied: -0,10 mL/min/1,73 m²).

Bei japanischen Patienten verbesserte sich die Nierenfunktion ebenfalls über die Zeit. Es lagen ebenso keine signifikanten Behandlungsunterschiede vor. Zu Studienwoche 26 (MW-

Unterschied: $-0,40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) und in der Nachbeobachtungszeit (MW-Unterschied: $0,90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) war der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen vergleichbar. Zu Studienwoche 52 war die Avacopan-Gruppe mit einem durchschnittlichen Unterschied von $2,30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ numerisch geringfügig überlegen.

Im Vergleich aller Subgruppen nach Region verbesserte sich überall die eGFR über die Zeit. Interessanterweise war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe in der Studienphase meist numerisch, mit Ausnahme der japanischen Patienten, überlegen. In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 war die Verbesserung in allen Subgruppen vergleichbar. Insgesamt war keine Subgruppe nach Region der anderen überlegen.

4.3.1.3.2.5 Organschäden – Subgruppenanalyse RCT

Krankheitsspezifische Subgruppen der ADVOCATE-Studie

Subgruppen nach Begleitmedikation

Tabelle 4-155: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	106	-	106	-
MW	1,00	-	0,89	-
SD	1,592	-	1,703	-
SEM	0,155	-	0,165	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	8,0	-	9,0	-
26 Wochen				
n	103	103	105	105
MW	1,85	0,83	1,87	0,97
SD	1,458	0,974	1,676	1,156
SEM	0,144	0,096	0,164	0,113
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	1,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	3,0	9,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,14

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
p-Wert	-	-	-	0,3462
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1483
Hedges' g	-	-	-	0,1303
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1388
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1435; 0,4040
52 Wochen				
n	100	100	99	99
MW	2,01	1,02	1,97	1,05
SD	1,460	1,054	1,723	1,101
SEM	0,146	0,105	0,173	0,111
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	4,0	9,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,03
p-Wert	-	-	-	0,8445
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1528
Hedges' g	-	-	-	0,0277
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1418
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2519; 0,3073
60 Wochen^c				
n	98	98	99	99
MW	2,01	1,02	2,04	1,12
SD	1,468	1,112	1,784	1,172
SEM	0,148	0,112	0,179	0,118
Min	0,0	-1,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	4,0	9,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,10
p-Wert	-	-	-	0,5395
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1627
Hedges' g	-	-	-	0,0872
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1426
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1939; 0,3684
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI:				

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall				
Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.				
^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt				

Das Ausmaß der Organschäden wurde mit Hilfe des Vasculitis Damage Index (VDI) erhoben. Der gezeigte Gesamtscore des VDI kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt. In Tabelle 4-155 ist die Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation dargestellt.

Zur Baseline betrug der VDI-Gesamtscore bei 106/107 Patienten der Prednison-Gruppe, die Rituximab als Begleitmedikation erhielten, im Durchschnitt bei 1,0 Punkten (SD = 1,59). Bei 106/107 Patienten der Avacopan-Gruppe wurde ein durchschnittlicher VDI-Gesamtscore von 0,89 Punkten (SD = 1,70) berichtet. Zu Studienwoche 26 erhöhte sich der VDI-Gesamtscore geringfügig bei 103/107 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 0,83 Punkte auf durchschnittlich 1,85 Punkte (SD = 1,46) und bei 105/107 Patienten der Avacopan-Gruppe entsprechend um 0,97 Punkte auf 1,87 Punkte (SD = 1,68). Zu Studienwoche 52 nahm der VDI-Gesamtscore bei 100/107 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 1,02 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,01 Punkte (SD = 1,46) und bei 99/107 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 1,05 Punkte zur Baseline auf 1,97 Punkte (SD = 1,72) leicht zu.

Während der Nachbeobachtungsphase in Woche 60, als die Patienten keine Behandlung mit Prednison oder Avacopan erhielten, stieg der VDI-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline in beiden Behandlungsarmen weiter geringfügig an. Der VDI-Gesamtscore erhöhte sich bei 98/107 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 1,02 Punkte auf 2,01 Punkte (SD = 1,47) und bei 99/107 Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,12 Punkte auf 2,04 Punkte (SD = 1,68).

Tabelle 4-156: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	57	-	59	-

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
MW	0,21	-	0,25	-
SD	0,674	-	1,108	-
SEM	0,089	-	0,144	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	3,0	-	7,0	-
26 Wochen				
n	52	52	56	56
MW	1,65	1,42	1,77	1,50
SD	1,170	0,977	1,584	1,427
SEM	0,162	0,136	0,212	0,191
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,50	2,00	1,50
Max	5,0	3,0	8,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,08
p-Wert	-	-	-	0,7336
Gepoolter SEM	-	-	-	0,2345
Hedges' g	-	-	-	0,0644
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1926
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3175; 0,4463
52 Wochen				
n	51	51	51	51
MW	1,84	1,65	2,02	1,73
SD	1,173	1,036	1,703	1,588
SEM	0,164	0,145	0,238	0,222
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	2,00	2,00	2,00	2,00
Max	5,0	4,0	8,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,08
p-Wert	-	-	-	0,7635
Gepoolter SEM	-	-	-	0,2652
Hedges' g	-	-	-	0,0593
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1981
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3337; 0,4523

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
60 Wochen^c				
n	51	51	51	51
MW	1,92	1,73	2,04	1,75
SD	1,197	1,078	1,673	1,547
SEM	0,168	0,151	0,234	0,217
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	2,00	2,00	2,00	2,00
Max	5,0	5,0	8,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,02
p-Wert	-	-	-	0,9398
Gepoolter SEM	-	-	-	0,2644
Hedges' g	-	-	-	0,0149
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1980
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3780; 0,4078
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

Tabelle 4-156 zeigt eine Gesamtschau der Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Der VDI-Gesamtscore zur Baseline lag im Durchschnitt bei Patienten, die Cyclophosphamid als Begleitmedikation verabreicht bekommen haben, bei 0,21 Punkten (SD = 0,67) bei 57/57 Patienten der Prednison-Gruppe und bei 0,25 Punkten (SD = 1,11) bei 59/59 Patienten der Avacopan-Gruppe. Der VDI-Gesamtscore änderte sich zu Studienwoche 26 bei 52/57 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,42 Punkte auf 1,65 Punkte (SD = 1,17) und bei 56/59 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 1,50 Punkte auf 1,77 Punkte (SD = 1,58). Zu Studienwoche 52 stieg der VDI-Gesamtscore im Schnitt bei 51/57 Patienten der Prednison-Gruppe um 1,65 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,84 Punkte (SD = 1,17) und bei 51/59

Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,73 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,02 Punkte (SD = 1,70) geringfügig an.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der die Patienten keine Studienmedikation erhielten, erhöhte sich der VDI-Gesamtscore durchschnittlich im Vergleich zur Baseline bei 51/57 Patienten der Prednison-Gruppe um 1,73 Punkte auf 1,92 Punkte (SD = 1,20) und bei 51/59 Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,75 Punkte auf 2,04 Punkte (SD = 1,67) schwach.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Begleitmedikation

Mit einem geringen VDI-Gesamtscore zur Baseline lagen bei den Patienten der Subgruppen nach Begleitmedikation zu Studienbeginn keine gravierenden mit dem VDI-Gesamtscore nachweisbaren Organschäden vor. Über die Studiendauer von 52 Wochen (Rituximab als Begleitmedikation: 100/107 Patienten der Prednison-Gruppe 2,01 Punkte und 99/107 Patienten der Avacopan-Gruppe 1,97 Punkte; Cyclophosphamid als Begleitmedikation: 51/57 Patienten der Prednison-Gruppe 1,84 Punkte und 51/59 Patienten der Avacopan-Gruppe 2,02 Punkte) und in der Nachbeobachtungsphase bis Woche 60 (Rituximab als Begleitmedikation: 98/107 Patienten der Prednison-Gruppe 2,01 Punkte und 99/107 Patienten der Avacopan-Gruppe 2,04 Punkte; Cyclophosphamid als Begleitmedikation: 51/57 Patienten der Prednison-Gruppe 1,92 Punkte und 51/59 Patienten der Avacopan-Gruppe 2,04 Punkte) ist der VDI-Gesamtscore nahezu konstant geblieben, was anzeigt, dass sich keine Organschäden bei diesen Patienten über die Zeit entwickelt haben. Hierbei war die Wirksamkeit zwischen Prednison und Avacopan unabhängig der Begleitmedikation Rituximab bzw. Cyclophosphamid vergleichbar. So betrug beispielsweise die mittlere Behandlungsdifferenz zwischen Prednison und Avacopan zu Studienwoche 52 0,03 Punkte bei Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation und 0,08 Punkte bei Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation.

Subgruppen nach AAV-Typ

Tabelle 4-157: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit GPA

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	90	-	90	-
MW	0,90	-	0,81	-
SD	1,407	-	1,779	-
SEM	0,148	-	0,188	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Max	6,0	-	9,0	-
26 Wochen				
n	89	89	89	89
MW	1,80	0,89	1,72	0,90
SD	1,375	0,982	1,828	1,306
SEM	0,146	0,104	0,194	0,138
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	1,00	1,00	1,00	0,00
Max	6,0	3,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,01
p-Wert	-	-	-	0,9539
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1728
Hedges' g	-	-	-	0,0086
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1499
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2872; 0,3045
52 Wochen				
n	85	85	80	80
MW	1,91	1,06	1,86	0,98
SD	1,377	1,073	1,934	1,350
SEM	0,149	0,116	0,216	0,151
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	1,00	1,00
Max	6,0	4,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	-0,08
p-Wert	-	-	-	0,6749
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1904
Hedges' g	-	-	-	-0,0656
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1558
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3733; 0,2421
60 Wochen^c				
n	83	83	80	80
MW	1,90	1,06	1,94	1,05
SD	1,349	1,097	1,951	1,368
SEM	0,148	0,120	0,218	0,153

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Min	0,0	-1,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	1,00	1,00
Max	6,0	4,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	-0,01
p-Wert	-	-	-	0,9590
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1944
Hedges' g	-	-	-	-0,0081
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1567
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3175; 0,3014

N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall

Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.

^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt

In Tabelle 4-157 ist die Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit GPA zusammengefasst. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Der VDI-Gesamtscore betrug zur Baseline bei 90/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe im Durchschnitt 0,90 Punkte (SD = 1,41). Bei 90/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe wurde ein durchschnittlicher VDI-Gesamtscore von 0,81 Punkten (SD = 1,78) dokumentiert. Zu Studienwoche 26 stieg der VDI-Gesamtscore im Schnitt bei 89/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe um 0,89 Punkte auf 1,80 Punkte (SD = 1,38) und bei 89/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,90 Punkte auf 1,72 Punkte (SD = 1,83) geringfügig an. Zu Studienwoche 52 nahm der VDI-Gesamtscore bei 85/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich um geringe 1,06 Punkte im Vergleich zur Baseline auf mittlere 1,91 Punkte (SD = 1,38) und bei 80/91 GPA Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich geringe 0,98 Punkte zur Baseline auf 1,86 Punkte (SD = 1,93) zu.

Zur Nachbeobachtungsphase in Woche 60 änderte sich der VDI-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline im Mittel bei 83/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe um 1,06 Punkte auf 1,90 Punkte (SD = 1,35) und bei 80/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,05 Punkte auf 1,94 Punkte (SD = 1,95).

Tabelle 4-158: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPA

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	73	-	75	-
MW	0,51	-	0,48	-
SD	1,355	-	1,190	-
SEM	0,159	-	0,137	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	8,0	-	6,0	-
26 Wochen				
n	66	66	72	72
MW	1,77	1,21	1,97	1,47
SD	1,368	1,031	1,374	1,175
SEM	0,168	0,127	0,162	0,138
Min	0,0	-1,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	3,0	7,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,26
p-Wert	-	-	-	0,1679
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1875
Hedges' g	-	-	-	0,2337
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1710
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1045; 0,5718
52 Wochen				
n	66	66	70	70
MW	2,02	1,45	2,13	1,63
SD	1,364	1,070	1,413	1,206
SEM	0,168	0,132	0,169	0,144
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,00	2,00
Max	8,0	4,0	7,0	5,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,18
p-Wert	-	-	-	0,3585

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1953
Hedges' g	-	-	-	0,1567
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1718
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1832; 0,4965
60 Wochen^c				
n	66	66	70	70
MW	2,08	1,52	2,16	1,66
SD	1,418	1,167	1,471	1,238
SEM	0,174	0,144	0,176	0,148
Min	0,0	-1,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,50	2,00	2,00
Max	8,0	5,0	8,0	5,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,14
p-Wert	-	-	-	0,4990
Gepoolter SEM	-	-	-	0,2065
Hedges' g	-	-	-	0,1155
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1717
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2241; 0,4551
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

Tabelle 4-158 stellt in einer Gesamtschau die Änderung des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit MPA dar. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Zur Baseline betrug der VDI-Gesamtscore bei 73/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe im Durchschnitt 0,51 Punkte (SD = 1,36) und bei 75/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich 0,48 Punkte (SD = 1,19). Der VDI-Gesamtscore erhöhte sich zu Studienwoche 26 im Schnitt geringfügig bei 66/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe um 1,21 Punkte im

Vergleich zur Baseline auf 1,77 Punkte (SD = 1,37) und bei 72/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe im Mittel um 1,47 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,97 Punkte (SD = 1,37). Zu Studienwoche 52 änderte sich der VDI-Gesamtscore bei 66/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,45 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,02 Punkte (SD = 1,36) und bei 70/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 1,63 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,13 Punkte (SD = 1,41).

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungsphase, in der nicht mehr mit Prednison oder Avacopan behandelt wurde, nahm der VDI-Gesamtscore im Durchschnitt bei 66/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe um 1,52 Punkte auf 2,08 Punkte (SD = 1,42) und bei 70/75 MPA Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,66 Punkte auf 2,16 Punkte (SD = 1,47) leicht zu.

Tabelle 4-159: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit PR3

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	70	-	71	-
MW	0,93	-	0,99	-
SD	1,468	-	1,953	-
SEM	0,175	-	0,232	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	6,0	-	9,0	-
26 Wochen				
n	70	70	70	70
MW	1,80	0,87	1,77	0,77
SD	1,451	1,034	1,795	1,010
SEM	0,173	0,124	0,215	0,121
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	1,00	1,00	1,00	0,00
Max	6,0	3,0	9,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	-0,10
p-Wert	-	-	-	0,5648
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1733
Hedges' g	-	-	-	-0,0970
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1691

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,4315; 0,2374
52 Wochen				
n	67	67	65	65
MW	1,93	1,03	1,89	0,85
SD	1,460	1,141	1,897	1,034
SEM	0,178	0,139	0,235	0,128
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	1,00	1,00	1,00	1,00
Max	6,0	4,0	9,0	3,0
MW-Unterschied	-	-	-	-0,18
p-Wert	-	-	-	0,3426
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1890
Hedges' g	-	-	-	-0,1646
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1744
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,5097; 0,1804
60 Wochen^c				
n	66	66	65	65
MW	1,92	1,02	1,95	0,91
SD	1,418	1,143	1,916	1,042
SEM	0,174	0,141	0,238	0,129
Min	0,0	-1,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	6,0	4,0	9,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	-0,11
p-Wert	-	-	-	0,5659
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1911
Hedges' g	-	-	-	-0,0999
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1749
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,4459; 0,2460
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die</p>				

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.				
^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt				

Tabelle 4-159 zeigt in einer Gesamtschau die Änderung des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit PR3. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Der VDI-Gesamtscore betrug zur Baseline durchschnittlich bei 70/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe 0,93 Punkte (SD = 1,47) und bei 71/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe 0,99 Punkte (SD = 1,95). Im Vergleich zur Baseline nahm der VDI-Gesamtscore zu Studienwoche 26 bei 70/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 0,87 Punkte auf 1,80 Punkte (SD = 1,45) und bei 70/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 0,77 Punkte auf 1,77 Punkte (SD = 1,80) schwach zu. Zu Studienwoche 52 erhöhte sich der VDI-Gesamtscore in beiden Behandlungsarmen nur geringfügig. Bei 67/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe stieg der Score durchschnittlich um 1,03 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,93 Punkte (SD = 1,46) und bei 65/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 0,85 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,89 Punkte (SD = 1,90).

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 nahm der VDI-Gesamtscore bei 66/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,02 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,92 Punkte (SD = 1,42) und bei 65/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 0,91 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,95 Punkte (SD = 1,92) leicht zu.

Tabelle 4-160: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPO

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	93	-	94	-
MW	0,57	-	0,41	-
SD	1,322	-	1,092	-
SEM	0,137	-	0,113	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Max	8,0	-	6,0	-
26 Wochen				
n	85	85	91	91
MW	1,78	1,15	1,88	1,45
SD	1,304	0,982	1,519	1,385
SEM	0,141	0,107	0,159	0,145
Min	0,0	-1,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	3,0	8,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,30
p-Wert	-	-	-	0,0978
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1802
Hedges' g	-	-	-	0,2473
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1514
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,0516; 0,5461
52 Wochen				
n	84	84	85	85
MW	1,98	1,39	2,06	1,61
SD	1,299	1,018	1,561	1,423
SEM	0,142	0,111	0,169	0,154
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	4,0	8,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,22
p-Wert	-	-	-	0,2481
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1898
Hedges' g	-	-	-	0,1772
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1542
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1272; 0,4815
60 Wochen^c				
n	83	83	85	85
MW	2,02	1,46	2,11	1,66
SD	1,352	1,119	1,604	1,452
SEM	0,148	0,123	0,174	0,157

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Min	0,0	-1,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	5,0	8,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,20
p-Wert	-	-	-	0,3174
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1994
Hedges' g	-	-	-	0,1536
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1545
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1515; 0,4587

N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall

Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.

^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt

In Tabelle 4-160 ist die Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit MPO dargestellt. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Der VDI-Gesamtscore lag zur Baseline durchschnittlich bei 93/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe bei 0,57 Punkten (SD = 1,32) und bei 94/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe bei 0,41 Punkten (SD = 1,09). Zu Studienwoche 26 erhöhte sich der VDI-Gesamtscore bei 85/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 1,15 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,78 Punkte (SD = 1,30) und bei 91/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 1,45 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,88 Punkte (SD = 1,52) unwesentlich. Zu Studienwoche 52 stieg der Wert erneut leicht im Schnitt bei 84/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe um 1,39 Punkte zur Baseline auf 1,98 Punkte (SD = 1,30) und bei 85/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,61 Punkte zur Baseline auf 2,06 Punkte (SD = 1,56) an.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der keine Behandlung mit Prednison oder Avacopan stattgefunden hat, nahm der VDI-Gesamtscore bei 83/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 1,46 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,02 Punkte

(SD = 1,35) und bei 85/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,66 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,11 Punkte (SD = 1,60) geringfügig zu.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach AAV-Typ

Zusammenfassend wurden bei den Patienten in den Subgruppen nach AAV-Typ keine schweren Organschäden unter der Behandlung mit Prednison oder Avacopan über die Studiendauer und auch in der Nachbeobachtungsphase beobachtet. Ausgehend von einem niedrigen VDI-Gesamtscore zur Baseline, blieben die Werte über die Zeit nahezu konstant. Stellvertretend für alle Subgruppen nach AAV-Typ lag der VDI-Gesamtscore beispielsweise bei MPO-Patienten zur Baseline bei 93/94 Patienten der Prednison-Gruppe bei 0,57 Punkten und bei 94/94 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 0,41 Punkten. Bis zur Studienwoche änderte sich der VDI-Gesamtscore geringfügig um mittlere 1,46 Punkte auf 2,02 Punkte bei 83/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe und um 1,66 Punkte auf 2,11 Punkte bei 85/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe. Es konnten insgesamt keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Prednison und Avacopan hinsichtlich einer Veränderung des VDI-Gesamtscores über die Zeit festgestellt werden. Zu Studienwoche 52 lag der mittlere Unterschied zwischen der Avacopan- und Prednison-Behandlung beispielsweise bei -0,08 Punkten bei GPA-Patienten, bei 0,18 Punkten bei MPA Patienten, bei -0,18 bei PR3-Patienten und 0,22 Punkten bei MPO-Patienten.

Subgruppen nach AAV-Status

Tabelle 4-161: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit neuer AAV Diagnose

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	113	-	114	-
MW	0,04	-	0,06	-
SD	0,229	-	0,569	-
SEM	0,022	-	0,053	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	2,0	-	6,0	-
26 Wochen				
n	105	105	110	110
MW	1,40	1,36	1,57	1,51
SD	0,977	0,962	1,411	1,305

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
SEM	0,095	0,094	0,135	0,124
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	1,00	1,00	1,00	1,00
Max	3,0	3,0	8,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,15
p-Wert	-	-	-	0,3361
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1556
Hedges' g	-	-	-	0,1302
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1366
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1391; 0,3994
52 Wochen				
n	105	105	102	102
MW	1,61	1,57	1,72	1,65
SD	1,061	1,055	1,451	1,347
SEM	0,104	0,103	0,144	0,133
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	1,00	1,00	1,50	1,00
Max	4,0	4,0	8,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,08
p-Wert	-	-	-	0,6349
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1682
Hedges' g	-	-	-	0,0661
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1391
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2081; 0,3403
60 Wochen^c				
n	103	103	102	102
MW	1,67	1,65	1,75	1,69
SD	1,088	1,091	1,472	1,364
SEM	0,107	0,108	0,146	0,135
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	2,00	2,00	1,50	1,00
Max	5,0	5,0	8,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,04
p-Wert	-	-	-	0,8173

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1729
Hedges' g	-	-	-	0,0322
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1397
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2432; 0,3077
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

Tabelle 4-161 zeigt eine Gesamtschau der Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit neuer AAV Diagnose. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Zur Baseline wurde ein durchschnittlicher VDI-Gesamtscore bei Patienten mit neuer AAV Diagnose in der Prednison-Gruppe bei 113/114 Patienten bei 0,04 Punkten (SD = 0,23) und in der Avacopan-Gruppe bei 114/115 Patienten bei 0,06 Punkten (SD = 0,57) dokumentiert. Eine schwache Erhöhung war zu Studienwoche 26 bei 105/114 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 1,36 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,40 Punkte (SD = 0,98) und bei 110/115 Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,51 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,57 Punkte (SD = 1,41) zu vermerken. Des Weiteren stieg der durchschnittliche VDI-Gesamtscore bei Patienten mit neuer AAV Diagnose zu Studienwoche 52 im Vergleich zur Baseline bei 105/114 Patienten der Prednison-Gruppe um 1,57 Punkte auf 1,61 Punkte (SD = 1,06) und bei 102/115 Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,65 Punkte auf 1,72 Punkte (SD = 1,45) leicht an.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 änderte sich der VDI-Gesamtscore bei 103/114 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,65 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,67 Punkte (SD = 1,09) und bei 102/115 Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,69 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,75 Punkte (SD = 1,47) unwesentlich.

Tabelle 4-162: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit AAV Rezidiv

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	50	-	51	-
MW	2,28	-	2,00	-
SD	1,654	-	2,107	-
SEM	0,234	-	0,295	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	2,00	-	1,00	-
Max	8,0	-	9,0	-
26 Wochen				
n	50	50	51	51
MW	2,60	0,32	2,39	0,39
SD	1,690	0,713	1,950	0,802
SEM	0,239	0,101	0,273	0,112
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	2,50	0,00	2,00	0,00
Max	8,0	2,0	9,0	3,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,07
p-Wert	-	-	-	0,6436
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1508
Hedges' g	-	-	-	0,0916
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1991
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3035; 0,4867
52 Wochen				
n	46	46	48	48
MW	2,74	0,46	2,56	0,50
SD	1,652	0,690	2,062	0,851
SEM	0,244	0,102	0,298	0,123
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	3,00	0,00	2,00	0,00
Max	8,0	2,0	9,0	3,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,04
p-Wert	-	-	-	0,8029
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1598
Hedges' g	-	-	-	0,0510

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2064
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3589; 0,4609
60 Wochen^c				
n	46	46	48	48
MW	2,67	0,39	2,65	0,58
SD	1,687	0,714	2,099	0,919
SEM	0,249	0,105	0,303	0,133
Min	0,0	-1,0	0,0	-1,0
Median	3,00	0,00	2,00	0,00
Max	8,0	2,0	9,0	3,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,19
p-Wert	-	-	-	0,2651
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1695
Hedges' g	-	-	-	0,2282
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2070
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1829; 0,6393
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

In Tabelle 4-162 sind die Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit AAV Rezidiv zusammengefasst. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Zur Baseline betrug der VDI-Gesamtscore bei 50/50 Patienten der Prednison-Gruppe mit AAV Rezidiv im Durchschnitt 2,28 Punkte (SD = 1,65). Bei 51/51 Patienten mit AAV Rezidiv der Avacopan-Gruppe wurde ein durchschnittlicher VDI-Gesamtscore von 2,00 Punkten (SD = 2,11) zur Baseline berichtet. Zu Studienwoche 26 erhöhte sich der VDI-Gesamtscore bei 50/50 Patienten der Prednison-Gruppe geringfügig um 0,32 Punkte auf 2,60 Punkte (SD = 1,69) und bei 51/51 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,39 Punkte auf 2,39 Punkte

(SD = 1,95). Zu Studienwoche 52 nahm der VDI-Gesamtscore im Mittel bei 46/50 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,46 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,74 Punkte (SD = 1,46) und bei 48/51 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,50 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,56 Punkte (SD = 2,06) schwach zu.

Während der Nachbeobachtungsphase in Woche 60, als die Patienten keine Behandlung mit Prednison oder Avacopan erhielten, stieg der VDI-Gesamtscore bei Patienten mit AAV Rezidiv im Vergleich zur Baseline in beiden Behandlungsarmen leicht weiter an. Der VDI-Gesamtscore erhöhte sich im Schnitt bei 46/50 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,39 Punkte auf 2,67 Punkte (SD = 1,69) und bei 48/51 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,58 Punkte auf 2,65 Punkte (SD = 2,10).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach AAV-Status

Ausgehend von einem niedrigen VDI-Gesamtscore zur Baseline, der eine geringe Organschädigung anzeigt, ist dieser Zustand bei den Patienten der Subgruppen nach AAV-Status stabil geblieben. Sowohl unter der Behandlung mit Prednison oder Avacopan (Woche 52: Patienten mit AAV-Diagnose: 105/114 Patienten der Prednison-Gruppe 1,61 Punkte und 102/115 Patienten der Avacopan-Gruppe 1,72 Punkte; Patienten mit AAV Rezidiv: 46/50 Patienten der Prednison-Gruppe 2,74 Punkte und 48/51 Patienten der Avacopan-Gruppe 2,56 Punkte) als auch in der Nachbeobachtungsphase (Woche 60: Patienten mit AAV-Diagnose: 103/114 Patienten der Prednison-Gruppe 1,67 Punkte und 102/115 Patienten der Avacopan-Gruppe 1,75 Punkte; Patienten mit AAV Rezidiv: 46/50 Patienten der Prednison-Gruppe 2,67 Punkte und 48/51 Patienten der Avacopan-Gruppe 2,65 Punkte) sind keine gravierenden Organschäden mit Hilfe des VDI-Gesamtscores ermittelt worden. Ebenfalls lagen keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Prednison und Avacopan hinsichtlich der VDI-Gesamtscores über die Zeit vor. Zum Beispiel lag zu Studienwoche 52 ein mittlerer Unterschied zwischen Avacopan- und Prednison-Behandlung von 0,08 Punkten bei Patienten mit AAV-Diagnose und 0,04 Punkten bei Patienten mit AAV-Rezidiv vor.

Subgruppen nach Krankheitsschwere der ADVOCATE-Studie

Subgruppe nach Nierenerkrankung

Tabelle 4-163: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	133	-	133	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
MW	0,57	-	0,56	-
SD	1,322	-	1,469	-
SEM	0,115	-	0,127	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	8,0	-	9,0	-
26 Wochen				
n	127	127	130	130
MW	1,72	1,13	1,85	1,28
SD	1,331	1,016	1,662	1,324
SEM	0,118	0,090	0,146	0,116
Min	0,0	-1,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	3,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,15
p-Wert	-	-	-	0,3079
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1468
Hedges' g	-	-	-	0,1267
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1249
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1192; 0,3727
52 Wochen				
n	124	124	122	122
MW	1,90	1,32	1,99	1,39
SD	1,352	1,079	1,698	1,363
SEM	0,121	0,097	0,154	0,123
Min	0,0	0,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	4,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,07
p-Wert	-	-	-	0,6554
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1566
Hedges' g	-	-	-	0,0569
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1275
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1943; 0,3081

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
60 Wochen^c				
n	123	123	122	122
MW	1,94	1,36	2,04	1,43
SD	1,387	1,139	1,746	1,385
SEM	0,125	0,103	0,158	0,125
Min	0,0	-1,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	5,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,07
p-Wert	-	-	-	0,6660
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1620
Hedges' g	-	-	-	0,0551
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1278
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1966; 0,3068
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

In Tabelle 4-163 wird die Gesamtschau der Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline gezeigt. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Der VDI-Gesamtscore zur Baseline betrug im Durchschnitt bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline bei 133/134 Patienten der Prednison-Gruppe 0,57 Punkte (SD = 1,32) und bei 133/134 Patienten der Avacopan-Gruppe 0,56 Punkten (SD = 1,47). Der VDI-Gesamtscore erhöhte sich zu Studienwoche 26 im Vergleich zur Baseline bei 127/134 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 1,13 Punkte auf 1,72 Punkte (SD = 1,33) und bei 130/134 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 1,28 Punkte auf 1,85 Punkte (SD = 1,66) nur leicht. Zu Studienwoche 52 stieg der VDI-Gesamtscore im Schnitt bei 124/134 Patienten der Prednison-Gruppe um 1,32 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,90 Punkte (SD = 1,35)

und bei 122/134 Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,39 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,99 Punkte (SD = 1,70) geringfügig an.

In Woche 60 während der Nachbeobachtungszeit ohne Prednison- oder Avacopan-Behandlung erhöhte sich der VDI-Gesamtscore durchschnittlich im Vergleich zur Baseline bei 123/134 Patienten der Prednison-Gruppe um 1,36 Punkte auf 1,94 Punkte (SD = 1,39) und bei 122/134 Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,43 Punkte auf 2,04 Punkte (SD = 1,75) unwesentlich.

Tabelle 4-164: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	30	-	32	-
MW	1,40	-	1,06	-
SD	1,522	-	1,795	-
SEM	0,278	-	0,317	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	1,00	-	0,00	-
Max	4,0	-	7,0	-
26 Wochen				
n	28	28	31	31
MW	2,07	0,57	1,74	0,65
SD	1,514	0,879	1,570	0,915
SEM	0,286	0,166	0,282	0,164
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	1,50	0,50	1,00	0,00
Max	5,0	2,0	7,0	3,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,08
p-Wert	-	-	-	0,7330
Gepoolter SEM	-	-	-	0,2333
Hedges' g	-	-	-	0,0880
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2608
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,4343; 0,6103
52 Wochen				
n	27	27	28	28

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
MW	2,19	0,81	1,96	0,82
SD	1,442	1,039	1,795	1,020
SEM	0,278	0,200	0,339	0,193
Min	0,0	-2,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	1,00	1,00
Max	5,0	3,0	7,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,01
p-Wert	-	-	-	0,9714
Gepoolter SEM	-	-	-	0,2779
Hedges' g	-	-	-	0,0096
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2697
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,5314; 0,5506
60 Wochen^c				
n	26	26	28	28
MW	2,15	0,81	2,04	0,89
SD	1,347	1,096	1,753	1,031
SEM	0,264	0,215	0,331	0,195
Min	0,0	-1,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	5,0	3,0	7,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,08
p-Wert	-	-	-	0,7839
Gepoolter SEM	-	-	-	0,2903
Hedges' g	-	-	-	0,0741
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2724
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,4726; 0,6208
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

Tabelle 4-164 fasst in einer Gesamtschau die Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline zusammen. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Der VDI-Gesamtscore betrug zur Baseline bei 30/30 Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline der Prednison-Gruppe im Durchschnitt 1,40 Punkte (SD = 1,52). Bei 32/32 Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline der Avacopan-Gruppe wurde ein durchschnittlicher VDI-Gesamtscore von 1,06 Punkten (SD = 1,80) dokumentiert. Zu Studienwoche 26 stieg der VDI-Gesamtscore bei 28/30 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 0,57 Punkte auf 2,07 Punkte (SD = 1,51) und bei 31/32 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 0,65 Punkte auf 1,74 Punkte (SD = 1,57) schwach an. Zu Studienwoche 52 nahm der VDI-Gesamtscore im Durchschnitt bei 27/30 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,81 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,19 Punkte (SD = 1,44) und bei 28/32 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,82 Punkte zur Baseline auf 1,96 Punkte (SD = 1,80) leicht zu.

Zur Nachbeobachtungsphase in Woche 60, in der die Patienten keine Studienmedikation erhielten, stieg der VDI-Gesamtscore durchschnittlich im Vergleich zur Baseline in der Subgruppe der Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline weiter geringfügig an, und zwar bei 26/30 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,81 Punkte auf 2,15 Punkte (SD = 1,35) und bei 28/32 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,89 Punkte auf 2,04 Punkte (SD = 1,75).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Krankheitsschwere

Die Subgruppen nach Krankheitsschwere werden unterteilt in die Subgruppen Patienten mit bzw. ohne Nierenerkrankung zur Baseline. Insgesamt entwickelten diese Patienten keine gravierenden Organschäden unter der Behandlung mit Prednison oder Avacopan sowie in der Nachbeobachtungsphase, da der VDI-Gesamtscore über die Studiendauer stabil geblieben ist (Beispiel Woche 52: Patienten mit Nierenerkrankung: 124/134 Patienten der Prednison-Gruppe 1,90 Punkte und 122/134 Patienten der Avacopan-Gruppe 1,99 Punkte; Patienten ohne Nierenerkrankung: 27/30 Patienten der Prednison-Gruppe 2,19 Punkte und 28/32 Patienten der Avacopan-Gruppe 1,96 Punkte). Der Behandlungseffekt war zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar. Zu Studienwoche 52 und 60 lag der mittlere Unterschied bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen beispielsweise jeweils bei 0,07 Punkten. Bei Patienten ohne Nierenerkrankung wurde ein Unterschied von 0,01 Punkten zu Studienwoche 52 und 0,08 Punkten zu Studienwoche 60 ermittelt.

Allgemeine Subgruppen der ADVOCATE-Studie

Subgruppen nach Geschlecht

Tabelle 4-165: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Männliche Patienten

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	87	-	98	-
MW	0,62	-	0,77	-
SD	1,287	-	1,692	-
SEM	0,138	-	0,171	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	6,0	-	9,0	-
26 Wochen				
n	83	83	96	96
MW	1,75	1,10	1,96	1,18
SD	1,277	0,945	1,777	1,361
SEM	0,140	0,104	0,181	0,139
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	6,0	3,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,08
p-Wert	-	-	-	0,6455
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1736
Hedges' g	-	-	-	0,0671
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1499
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2288; 0,3629
52 Wochen				
n	81	81	90	90
MW	1,95	1,31	2,16	1,34
SD	1,293	1,045	1,805	1,408
SEM	0,144	0,116	0,190	0,148
Min	0,0	0,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	6,0	4,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,03
p-Wert	-	-	-	0,8734
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1880
Hedges' g	-	-	-	0,0240

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1532
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2784; 0,3263
60 Wochen^c				
n	81	81	90	90
MW	1,93	1,28	2,23	1,42
SD	1,233	1,098	1,867	1,453
SEM	0,137	0,122	0,197	0,153
Min	0,0	-1,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	6,0	4,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,14
p-Wert	-	-	-	0,4753
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1957
Hedges' g	-	-	-	0,1075
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1533
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1950; 0,4101
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

Tabelle 4-165 stellt die Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei den männlichen Patienten dar. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Zur Baseline betrug der mittlere VDI-Gesamtscore von 87/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe 0,62 Punkte (SD = 1,29) und bei 98/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich 0,77 Punkte (SD = 1,69). Der VDI-Gesamtscore erhöhte sich zu Studienwoche 26 bei 83/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,10 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,75 Punkte (SD = 1,29) und bei 96/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,18 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,96 Punkte (SD = 1,78) geringfügig. Zu Studienwoche 52 stieg der VDI-Gesamtscore bei 81/88

männlichen Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,31 Punkte im Vergleich zur Baseline auf mittlere 1,95 Punkte (SD = 1,29) und bei 90/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe entsprechend um 1,34 Punkte auf 2,16 Punkte (SD = 1,81) leicht an.

In der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison- oder Avacopan-Medikation zu Studienwoche 60 nahm der VDI-Gesamtscore durchschnittlich bei 81/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe um 1,28 Punkte auf 1,93 Punkte (SD = 1,23) und bei 90/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,42 Punkte auf 2,23 Punkte (SD = 1,87) schwach zu.

Tabelle 4-166: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Weibliche Patienten

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	76	-	67	-
MW	0,84	-	0,51	-
SD	1,506	-	1,295	-
SEM	0,173	-	0,158	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	8,0	-	7,0	-
26 Wochen				
n	72	72	65	65
MW	1,83	0,94	1,65	1,12
SD	1,473	1,086	1,408	1,153
SEM	0,174	0,128	0,175	0,143
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	1,50	1,00	1,00	1,00
Max	8,0	3,0	7,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,18
p-Wert	-	-	-	0,3500
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1919
Hedges' g	-	-	-	0,1601
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1714
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1788; 0,4990
52 Wochen				
n	70	70	60	60

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
MW	1,96	1,14	1,73	1,18
SD	1,459	1,133	1,539	1,186
SEM	0,174	0,135	0,199	0,153
Min	0,0	-2,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	1,00	1,00
Max	8,0	3,0	7,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,04
p-Wert	-	-	-	0,8449
Gepoolter SEM	-	-	-	0,2040
Hedges' g	-	-	-	0,0344
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1759
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3137; 0,3826
60 Wochen^c				
n	68	68	60	60
MW	2,04	1,24	1,75	1,20
SD	1,540	1,211	1,503	1,147
SEM	0,187	0,147	0,194	0,148
Min	0,0	-1,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	1,00	1,00
Max	8,0	5,0	7,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	-0,04
p-Wert	-	-	-	0,8482
Gepoolter SEM	-	-	-	0,2086
Hedges' g	-	-	-	-0,0336
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1771
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3842; 0,3169
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

Die Änderungen des VDI-Gesamtscore in der ADVOCATE-Studie ist bei der Subgruppe der weiblichen Patienten in Tabelle 4-166 zusammengefasst. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Bei den weiblichen Patienten lag der mittlere VDI-Gesamtscore bei 76/76 Patienten, die Prednison erhielten, bei 0,84 Punkten (SD = 1,51) und bei 67/68 Patienten, die mit Avacopan behandelt wurden, bei 0,51 Punkten (SD = 1,30). Der Baselinewert stieg zu Studienwoche 26 bei 72/76 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 0,94 Punkte auf 1,83 Punkte (SD = 1,47) und bei 65/68 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 1,12 Punkte auf 1,65 Punkte (SD = 1,41) schwach an. Zu Studienwoche 52 betrug der mittlere VDI-Gesamtscore bei 70/76 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe 1,96 Punkte (SD = 1,46) und bei 60/68 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe 1,18 Punkte, was einer leichten Änderung im Vergleich zur Baseline von 1,14 Punkte bzw. 1,18 Punkte entsprach.

Zur Nachbeobachtungsphase in Woche 60 ohne Prednison- oder Avacopan-Behandlung änderte sich der VDI-Gesamtscore bei 68/76 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,24 Punkte auf 2,04 Punkte (SD = 1,54) und bei 60/68 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,20 Punkte auf 1,75 Punkte (SD = 1,50) unwesentlich.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Geschlecht

In den Subgruppen nach Geschlecht wurde weder bei den männlichen Patienten noch bei den weiblichen Patienten eine Entwicklung von Organschäden in der Studienphase (Woche 52: Männliche Patienten: 81/88 Patienten der Prednison-Gruppe 1,95 Punkte und 90/98 Patienten der Avacopan-Gruppe 2,16 Punkte; Weibliche Patienten: 70/76 Patienten der Prednison-Gruppe 1,96 Punkte und 60/68 Patienten der Avacopan-Gruppe 1,18 Punkte) und Nachbeobachtungsphase (Woche 60: Männliche Patienten: 81/88 Patienten der Prednison-Gruppe 1,93 Punkte und 90/98 Patienten der Avacopan-Gruppe 2,23 Punkte; Weibliche Patienten: 68/76 Patienten der Prednison-Gruppe 2,04 Punkte und 60/68 Patienten der Avacopan-Gruppe 1,75 Punkte) beobachtet. Der VDI-Gesamtscore blieb über die gesamte Dauer nahezu konstant, wobei keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Avacopan und Prednison vorlagen. Zu Studienwoche 52 lag beispielsweise der mittlere Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei den männlichen Patienten bei 0,03 Punkten und bei den weiblichen Patienten bei 0,04 Punkten. Zur Nachbeobachtungsphase änderte sich der mittlere Unterschied bei den männlichen Patienten um 0,14 Punkte und bei den weiblichen Patienten um -0,04 Punkte nur unwesentlich.

Subgruppen nach Region

Tabelle 4-167: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa

	Prednison ^a (N = 128)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	122	-	108	-
MW	0,69	-	0,75	-
SD	1,299	-	1,658	-
SEM	0,118	-	0,160	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	6,0	-	9,0	-
26 Wochen				
n	115	115	105	105
MW	1,75	1,02	1,90	1,13
SD	1,330	1,084	1,746	1,279
SEM	0,124	0,101	0,170	0,125
Min	0,0	-2,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	6,0	3,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,11
p-Wert	-	-	-	0,4944
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1607
Hedges' g	-	-	-	0,0928
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1351
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1734; 0,3589
52 Wochen				
n	111	111	100	100
MW	1,94	1,26	2,04	1,24
SD	1,344	1,173	1,792	1,304
SEM	0,128	0,111	0,179	0,130
Min	0,0	-2,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	6,0	4,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	-0,02

	Prednison ^a (N = 128)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
p-Wert	-	-	-	0,9070
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1709
Hedges' g	-	-	-	-0,0162
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1379
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2880; 0,2556
60 Wochen^c				
n	110	110	100	100
MW	2,00	1,32	2,08	1,28
SD	1,361	1,203	1,802	1,326
SEM	0,130	0,115	0,180	0,133
Min	0,0	-1,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	6,0	5,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	-0,04
p-Wert	-	-	-	0,8203
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1758
Hedges' g	-	-	-	-0,0315
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1382
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3039; 0,2409
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

Tabelle 4-167 zeigt eine Gesamtschau der Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Europa. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

In der Subgruppe der europäischen Patienten lag der VDI-Gesamtscore zur Baseline bei den Patienten mit Prednison Behandlung bei 122/128 Patienten durchschnittlich bei 0,69 Punkten (SD = 1,30) und bei 108/109 Patienten, die mit Avacopan behandelt wurden, durchschnittlich

bei 0,75 Punkten (SD = 1,66). Im Vergleich zur Baseline erhöhte sich der Wert im Mittel zu Studienwoche 26 bei 115/128 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe um 1,02 Punkte auf 1,75 Punkte (SD = 1,33) und bei 105/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,13 Punkte auf 1,90 Punkte (SD = 1,75) nur geringfügig. Zu Studienwoche 52 nahm der VDI-Gesamtscore weiter leicht zu und erhöhte sich durchschnittlich bei 111/128 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe um 1,26 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,94 Punkte (SD = 1,34) und bei 100/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,24 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,04 Punkte (SD = 1,79).

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, als die Patienten kein Prednison oder Avacopan erhielten, änderte sich der VDI-Gesamtscore durchschnittlich bei 110/128 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe um 1,32 Punkte auf 2,00 Punkte (SD = 1,36) und bei 100/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,28 Punkte auf 2,08 Punkte (SD = 1,80) schwach.

Tabelle 4-168: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	128	-	120	-
MW	0,69	-	0,73	-
SD	1,309	-	1,689	-
SEM	0,116	-	0,154	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	6,0	-	9,0	-
26 Wochen				
n	121	121	116	116
MW	1,79	1,06	1,91	1,15
SD	1,337	1,082	1,749	1,294
SEM	0,122	0,098	0,162	0,120
Min	0,0	-2,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	6,0	3,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,09
p-Wert	-	-	-	0,5619

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1549
Hedges' g	-	-	-	0,0755
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1300
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,1806; 0,3316
52 Wochen				
n	117	117	110	110
MW	1,97	1,29	2,06	1,27
SD	1,345	1,160	1,814	1,313
SEM	0,124	0,107	0,173	0,125
Min	0,0	-2,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	6,0	4,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	-0,02
p-Wert	-	-	-	0,9034
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1645
Hedges' g	-	-	-	-0,0162
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1328
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2779; 0,2456
60 Wochen^c				
n	116	116	110	110
MW	2,01	1,33	2,10	1,31
SD	1,335	1,207	1,822	1,332
SEM	0,124	0,112	0,174	0,127
Min	0,0	-1,0	0,0	-1,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	6,0	5,0	9,0	8,0
MW-Unterschied	-	-	-	-0,02
p-Wert	-	-	-	0,9061
Gepoolter SEM	-	-	-	0,1693
Hedges' g	-	-	-	-0,0157
Hedges' g SEM	-	-	-	0,1331
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2780; 0,2466
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall				

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.				
^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt				

In Tabelle 4-168 sind die Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan dargestellt. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan hatten zur Baseline einen durchschnittlichen VDI-Gesamtscore mit Prednison-Behandlung bei 128/129 Patienten von 0,69 Punkten (SD = 1,31) und mit Avacopan-Behandlung bei 120/121 Patienten von 0,73 Punkten (SD = 1,69). Der Wert nahm bei den Patienten aus dieser Region zu Studienwoche 26 bei 121/129 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,06 Punkte auf 1,79 Punkte (SD = 1,34) und bei 116/121 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 1,15 Punkte auf 1,91 Punkte (SD = 1,75) unwesentlich zu. Zu Studienwoche 52 erhöhte sich der durchschnittliche VDI-Gesamtscore bei 117/129 Patienten der Prednison-Gruppe um 1,29 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 1,97 Punkte (SD = 1,35) und bei 110/121 Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,27 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,06 Punkte (SD = 1,81) leicht.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, als die Patienten kein Prednison oder Avacopan bekamen, wurde ein mittlerer VDI-Gesamtscore bei 116/129 Patienten der Prednison-Gruppe von 2,01 Punkten (SD = 1,34) und bei 110/121 Patienten der Avacopan-Gruppe von 2,10 Punkte (SD = 1,82) berichtet, was einer durchschnittlichen geringfügigen Änderung im Vergleich zur Baseline von 1,33 Punkten bzw. 1,31 Punkten gleichkam.

Tabelle 4-169: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Nordamerika

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	25	-	34	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
MW	0,68	-	0,44	-
SD	1,215	-	1,078	-
SEM	0,243	-	0,185	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	4,0	-	5,0	-
26 Wochen				
n	24	24	34	34
MW	1,58	0,88	1,56	1,12
SD	1,060	0,612	1,284	1,175
SEM	0,216	0,125	0,220	0,201
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	1,00	1,00	1,50	1,00
Max	4,0	2,0	5,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,24
p-Wert	-	-	-	0,3150
Gepoolter SEM	-	-	-	0,2367
Hedges' g	-	-	-	0,2412
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2675
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,2947; 0,7772
52 Wochen				
n	25	25	30	30
MW	1,68	1,00	1,57	1,13
SD	1,069	0,707	1,331	1,224
SEM	0,214	0,141	0,243	0,224
Min	0,0	0,0	0,0	-1,0
Median	1,00	1,00	1,50	1,00
Max	4,0	3,0	5,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,13
p-Wert	-	-	-	0,6253
Gepoolter SEM	-	-	-	0,2647
Hedges' g	-	-	-	0,1251
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2711
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,4185; 0,6688

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
60 Wochen^c				
n	24	24	30	30
MW	1,63	1,00	1,63	1,20
SD	1,173	0,885	1,450	1,157
SEM	0,239	0,181	0,265	0,211
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	1,00	1,00	1,00	1,00
Max	4,0	3,0	6,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,20
p-Wert	-	-	-	0,4751
Gepoolter SEM	-	-	-	0,2780
Hedges' g	-	-	-	0,1886
Hedges' g SEM	-	-	-	0,2745
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,3622; 0,7393
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

Tabelle 4-169 beschreibt in einer Gesamtschau die Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Nordamerika. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Zur Baseline wurde ein durchschnittlicher VDI-Gesamtscore bei 25/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe von 0,68 Punkten (SD = 1,22) und bei 34/34 Patienten der Avacopan-Gruppe von 0,44 Punkten (SD = 1,08) ermittelt. Der Gesamtscore erhöhte sich bei den nordamerikanischen Patienten bei 24/25 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 0,88 Punkte auf 1,58 Punkte (SD = 1,06) und bei 34/34 Patienten der Avacopan-Gruppe um 1,12 Punkte auf 1,56 Punkte (SD = 1,28) zu Studienwoche 26 nur leicht. Zu Studienwoche 52 betrug der VDI-Gesamtscore bei den nordamerikanischen Patienten mit Prednison-Behandlung bei 25/25 1,68 Punkte (SD = 1,07) und bei den nordamerikanischen Patienten mit Avacopan-Behandlung bei 30/34 Patienten 1,57 Punkte (SD = 1,33). Somit hatte sich der VDI-

Gesamtscore zu Studienwoche 52 im Vergleich zur Baseline im Schnitt um 1,00 Punkte bzw. 1,13 Punkte geringfügig geändert.

Zur Nachbeobachtungsphase in Woche 60, in der nicht mehr mit Prednison oder Avacopan behandelt wurde, wurde ein durchschnittlicher VDI-Gesamtscore bei 24/25 Patienten der Prednison-Gruppe von 1,63 Punkten (SD = 1,17), damit einer leichten Änderung von 1,00 Punkten im Vergleich zur Baseline, und bei 30/34 Patienten der Avacopan-Gruppe von 1,63 Punkten (SD = 1,45) und einer geringen Änderung von 1,20 Punkten berichtet.

Tabelle 4-170: Änderungen des VDI-Gesamtscores in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Japan

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	10	-	11	-
MW	1,30	-	0,55	-
SD	2,541	-	1,036	-
SEM	0,803	-	0,312	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	0,00	-	0,00	-
Max	8,0	-	3,0	-
26 Wochen				
n	10	10	11	11
MW	2,30	1,00	1,91	1,36
SD	2,214	0,943	1,446	1,502
SEM	0,700	0,298	0,436	0,453
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,00	1,00
Max	8,0	2,0	4,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,36
p-Wert	-	-	-	0,5147
Gepoolter SEM	-	-	-	0,5422
Hedges' g	-	-	-	0,2725
Hedges' g SEM	-	-	-	0,4389
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,6463; 1,1912
52 Wochen				
n	9	9	10	10

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung	Beobachteter VDI-Wert	Absolute Änderung
MW	2,56	1,11	2,40	1,80
SD	2,186	0,928	1,430	1,687
SEM	0,729	0,309	0,452	0,533
Min	1,0	0,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	2,50	1,50
Max	8,0	2,0	4,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,69
p-Wert	-	-	-	0,2783
Gepoolter SEM	-	-	-	0,6161
Hedges' g	-	-	-	0,4771
Hedges' g SEM	-	-	-	0,4659
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,5059; 1,4602
60 Wochen^c				
n	9	9	10	10
MW	2,56	1,11	2,60	2,00
SD	2,186	0,928	1,506	1,826
SEM	0,729	0,309	0,476	0,577
Min	1,0	0,0	0,0	0,0
Median	2,00	1,00	3,00	1,50
Max	8,0	2,0	4,0	4,0
MW-Unterschied	-	-	-	0,89
p-Wert	-	-	-	0,1917
Gepoolter SEM	-	-	-	0,6545
Hedges' g	-	-	-	0,5775
Hedges' g SEM	-	-	-	0,4689
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-	-0,4118; 1,5669
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; VDI: Vasculitis Damage Index; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>				

In der Tabelle 4-170 ist die Änderung des VDI-Gesamtscores bei japanischen Patienten der ADVOCATE-Studie dargestellt. Der VDI-Gesamtscore kann zwischen 0 und 64 Punkte betragen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, umso stärker waren die Organe der Patienten geschädigt.

Zur Baseline wurde bei den japanischen Patienten durchschnittlich ein VDI-Gesamtscore bei 10/10 Patienten der Prednison-Gruppe von 1,30 Punkten (SD = 2,54) und bei 11/11 Patienten der Avacopan-Gruppe von 0,55 Punkten (SD = 1,04) ermittelt. Der Gesamtscore nahm zu Studienwoche 26 bei den japanischen Patienten bei 10/10 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,00 Punkte auf mittlere 2,30 Punkte (SD = 2,21) und bei 11/11 Patienten der Avacopan-Gruppe um entsprechend 1,36 Punkte auf 1,91 Punkte (SD = 1,45) im Vergleich zur Baseline zu. Zu Studienwoche 52 erhöhte sich der VDI-Gesamtscore weiter bei den japanischen Patienten mit Prednison-Behandlung bei 9/10 Patienten um mittlere 1,11 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,56 Punkte (SD = 2,19) und bei den japanischen Patienten mit Avacopan-Behandlung bei 10/11 Patienten um 1,80 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 2,40 Punkte (SD = 1,43).

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison- oder Avacopan-Medikation wurde ein VDI-Gesamtscore bei 9/10 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe von 2,56 Punkten (SD = 2,19) und bei 10/11 japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe von 2,60 Punkten (SD = 1,51) berichtet. Dies entsprach einer mittleren Änderung im Vergleich zur Baseline von 1,11 Punkten bzw. 2,00 Punkten.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Region

In der ADVOCATE-Studie wurden vier verschiedene Subgruppen in Abhängigkeit der Region a priori definiert: Patienten aus Europa, Patienten aus Europa, dem Rest der Welt außer Japan, Patienten aus Nordamerika und Patienten aus Japan. Zu Behandlungsbeginn hatten die Patienten einen niedrigen VDI-Gesamtscore, d.h., die Patienten wiesen nur geringe Organschäden vor. Sowohl über die Studiendauer (zum Beispiel Woche 52 bei europäischen Patienten: 111/128 Patienten der Prednison-Gruppe 1,94 Punkte und 100/109 Patienten der Avacopan-Gruppe 2,04 Punkte) als auch in der Nachbeobachtungsphase (zum Beispiel Woche 60 bei europäischen Patienten: 110/128 Patienten der Prednison-Gruppe 2,00 Punkte und 100/109 Patienten der Avacopan-Gruppe 2,08 Punkte) blieb der VDI-Gesamtscore nahezu konstant, sodass über die Zeit keine Entstehung neuer Organschäden beobachtet wurde. In allen Subgruppen nach Region lagen keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Avacopan und Prednison vor. Zu Studienwoche 52 lag der mittlere Unterschied zwischen der Avacopan- und Prednison-Behandlung beispielsweise bei -0,02 Punkten bei europäischen Patienten und ebenfalls bei Patienten aus Europa, dem Rest der Welt außer Japan, bei 0,13 bei nordamerikanischen Patienten und bei 0,69 Punkten bei japanischen Patienten. Somit ist Avacopan in seiner Wirksamkeit vergleichbar mit Prednison.

4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalyse RCT**Krankheitsspezifische Subgruppen der ADVOCATE-Studie****Subgruppen nach Begleitmedikation**

Tabelle 4-171: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)		Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	107	-	107	-	105	-	107	-
MW	63,2	-	64,6	-	0,7731	-	0,7529	-
SD	22,09	-	19,24	-	0,22397	-	0,21166	-
SEM	2,14	-	1,86	-	0,02186	-	0,02046	-
Min	0	-	25	-	-0,018	-	0,127	-
Median	70,0	-	65,0	-	0,8360	-	0,7950	-
Max	100	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	100	100	101	101	97	97	101	101
MW	72,3	8,1	75,5	10,6	0,7882	0,0084	0,7939	0,0319
SD	18,66	24,15	15,83	18,76	0,20107	0,19859	0,22499	0,24387
SEM	1,87	2,41	1,58	1,87	0,02042	0,02016	0,02239	0,02427
Min	5	-65	35	-35	0,068	-0,654	-0,423	-1,423
Median	80,0	5,0	78,0	10,0	0,8180	0,0000	0,8320	0,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)		Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	100	80	100	60	1,000	0,746	1,000	0,688
MW-Unterschied	2,50				0,02			
MW-Unterschied p-Wert	0,4134				0,4573			
Gepoolter SEM	3,0504				0,0316			
Hedges' g	0,1153				0,1050			
Hedges' g SEM	0,1412				0,1423			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1631; 0,3937				-0,1755; 0,3856			
52 Wochen								
n	96	96	98	98	95	95	98	98
MW	74,7	10,0	78,3	13,9	0,8005	0,0199	0,8262	0,0777
SD	18,29	24,11	15,91	19,17	0,16380	0,19634	0,18316	0,20494
SEM	1,87	2,46	1,61	1,94	0,01681	0,02014	0,01850	0,02070
Min	5	-65	35	-50	0,189	-0,470	0,144	-0,515
Median	80,0	10,0	80,0	11,0	0,8100	0,0000	0,8450	0,0390
Max	100	95	100	65	1,000	0,746	1,000	0,688
MW-Unterschied	3,90				0,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,2147				0,0468			
Gepoolter SEM	3,1329				0,0289			
Hedges' g	0,1785				0,2868			
Hedges' g SEM	0,1439				0,1447			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1053; 0,4623				0,0014; 0,5723			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)		Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
60 Wochen ^c								
n	97	97	98	98	95	95	99	99
MW	75,2	11,3	76,8	12,4	0,7917	0,0121	0,8050	0,0514
SD	18,37	22,38	16,92	20,14	0,17744	0,19701	0,19562	0,20623
SEM	1,86	2,27	1,71	2,03	0,01821	0,02021	0,01966	0,02073
Min	5	-65	25	-40	0,189	-0,353	0,081	-0,467
Median	80,0	10,0	80,0	10,0	0,8170	0,0000	0,8370	0,0230
Max	100	95	100	60	1,000	0,706	1,000	0,626
MW-Unterschied	1,10				0,04			
MW-Unterschied p-Wert	0,7183				0,1762			
Gepoolter SEM	3,0453				0,0290			
Hedges' g	0,0516				0,1940			
Hedges' g SEM	0,1432				0,1440			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2310; 0,3341				-0,0899; 0,4780			
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall ^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden ^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben. ^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt								

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie zu ermitteln, wurde der Fragebogen EQ-5D-5L herangezogen und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtmöglichsten Gesundheitszustand.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Subgruppen nach Begleitmedikation beschrieben. In Tabelle 4-171 ist die Änderung der VAS-sowie Index-Werte bei Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation dargestellt.

Zur Baseline betrug der mittlere VAS-Wert bei 107/107 Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation der Prednison-Gruppe 63,2 Punkte (SD = 22,09) und bei 107/107 Patienten der Avacopan-Gruppe 64,6 Punkte (SD = 19,24). Nach 26 Wochen änderte sich der Mittelwert bei 100/107 Patienten der Prednison-Gruppe um 8,1 Punkte auf 72,3 Punkte (SD = 18,66) und bei 101/107 Patienten der Avacopan-Gruppe um 10,6 Punkte auf 75,5 Punkte (SD = 15,83). Weiter zu Woche 52 erhöhte sich der VAS Wert im Vergleich zur Baseline in beiden Behandlungsarmen erneut und stieg bei 96/107 Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation der Prednison-Gruppe im Schnitt um 10,0 Punkte auf 74,7 Punkte (SD = 24,11) und bei 98/107 Patienten der Avacopan-Gruppe um 13,9 Punkte auf 78,3 Punkte (SD = 15,91) an.

Zur Nachbeobachtungszeit in Woche 60 ohne Avacopan- oder Prednison-Behandlung wurde bei 97/107 Patienten der Prednison-Gruppe eine VAS-Wert Erhöhung um mittlere 11,3 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 75,2 Punkte (SD = 22,38) und bei 98/107 Patienten der Avacopan-Gruppe um 12,4 Punkte auf 76,8 Punkte (SD = 16,92) ermittelt. Im Vergleich zu Woche 52 war somit die Bewertung im Prednison-Arm vergleichbar geblieben, während im Avacopan-Arm eine leichte Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlag, wenn nicht mehr mit Avacopan behandelt wurde.

Der durchschnittliche Index-Wert lag zur Baseline bei 105/107 Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation der Prednison-Gruppe bei 0,77 Punkten (SD = 0,22) und bei 107/107 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 0,75 Punkten (SD = 0,21). Nach 26 Wochen änderte sich der Index-Wert bei 97/107 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,01 Punkte auf 0,79 Punkte (SD = 0,20) und bei 101/107 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,03 Punkte auf 0,79 Punkte (SD = 0,22). Zu Woche 52 nahm der Mittelwert im Vergleich zur Baseline bei 95/107 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich um 0,02 Punkte auf 0,80 Punkte (SD = 0,16) und bei 98/107 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,08 Punkte auf 0,83 Punkte (SD = 0,18) zu. Der mittlere Behandlungsunterschied von 0,06 Punkten war zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,05$).

Ein weiterer Anstieg des Index-Wertes wurde zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit bei 95/107 Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation der Prednison-Gruppe um 0,012 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,79 Punkte (SD = 0,18) und bei 99/107 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,051 Punkte auf 0,81 Punkte (SD = 0,20) verzeichnet. Die berichteten Index-

Werte waren von Woche 52 zu Woche 60, in der nicht mehr mit Prednison oder Avacopan behandelt wurde, stabil geblieben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-172: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)		Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	55	-	59	-	55	-	59	-
MW	63,7	-	67,9	-	0,7757	-	0,7498	-
SD	23,90	-	19,93	-	0,22507	-	0,27699	-
SEM	3,22	-	2,59	-	0,03035	-	0,03606	-
Min	10	-	12	-	0,099	-	-0,021	-
Median	70,0	-	70,0	-	0,8280	-	0,8370	-
Max	95	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	50	50	52	52	49	49	51	51
MW	68,8	5,3	73,6	5,8	0,7703	-0,0039	0,7782	0,0465
SD	21,23	18,38	16,76	17,66	0,23725	0,19439	0,24030	0,25554
SEM	3,00	2,60	2,32	2,45	0,03389	0,02777	0,03365	0,03578
Min	10	-55	15	-28	-0,134	-0,566	-0,095	-0,450
Median	75,0	2,5	75,0	5,0	0,8370	0,0000	0,8280	0,0000
Max	95	60	100	70	1,000	0,408	1,000	0,788
MW-Unterschied	0,50				0,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,8890				0,2685			
Gepoolter SEM	3,5725				0,0453			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)		Prednison ^a (N =57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,0275				0,2197			
Hedges' g SEM	0,1981				0,2006			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3654; 0,4205				-0,1785; 0,6179			
52 Wochen								
n	50	50	51	51	50	50	51	51
MW	70,0	7,1	79,0	11,8	0,7389	-0,0248	0,7764	0,0499
SD	23,56	20,77	14,38	20,19	0,27690	0,20583	0,21634	0,23769
SEM	3,33	2,94	2,01	2,83	0,03916	0,02911	0,03029	0,03328
Min	18	-70	50	-23	-0,157	-0,845	0,189	-0,353
Median	80,0	6,0	80,0	10,0	0,8160	-0,0080	0,8370	0,0000
Max	100	65	100	75	1,000	0,560	1,000	0,788
MW-Unterschied	4,70				0,07			
MW-Unterschied p-Wert	0,2522				0,0943			
Gepoolter SEM	4,0807				0,0442			
Hedges' g	0,2275				0,3332			
Hedges' g SEM	0,1997				0,2004			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1686; 0,6237				-0,0644; 0,7308			
60 Wochen^c								
n	50	50	51	51	50	50	51	51
MW	71,1	8,1	76,6	9,3	0,7395	-0,0241	0,7821	0,0557
SD	22,47	21,68	20,39	24,03	0,27428	0,23458	0,20763	0,24404

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)		Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	3,18	3,07	2,85	3,37	0,03879	0,03317	0,02907	0,03417
Min	20	-55	5	-65	-0,197	-0,845	0,150	-0,310
Median	80,0	6,5	80,0	10,0	0,8280	-0,0095	0,8370	0,0000
Max	100	65	100	78	1,000	0,459	1,000	0,878
MW-Unterschied	1,20				0,08			
MW-Unterschied p-Wert	0,7929				0,0970			
Gepoolter SEM	4,5587				0,0476			
Hedges' g	0,0519				0,3308			
Hedges' g SEM	0,1991				0,2004			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3430; 0,4469				-0,0668; 0,7284			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt</p>								

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie wurde über den Fragebogen EQ-5D-5L ermittelt und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

Tabelle 4-172 zeigt die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation.

Der Mittelwert des VAS-Wertes zur Baseline betrug bei 55/57 Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation der Prednison-Gruppe 63,7 Punkte (SD = 23,90) und bei 59/59 Patienten der Avacopan-Gruppe 67,9 Punkte (SD = 19,93). Zu Woche 26 erhöhte sich der Mittelwert im Vergleich zur Baseline bei 50/57 Patienten der Prednison-Gruppe um 5,3 Punkte auf 68,8 Punkte (SD = 21,23) und bei 52/59 Patienten der Avacopan-Gruppe um 5,8 Punkte auf 73,6 Punkte (SD = 16,76). In Woche 52 stieg der VAS-Wert in beiden Behandlungsarmen erneut an. In der Prednison-Gruppe betrug der Anstieg im Schnitt bei 50/57 Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation 7,1 Punkte im Vergleich zur Baseline und lag bei 74,7 Punkte (SD = 24,11). In der Avacopan-Gruppe wurde bei 51/59 Patienten im Schnitt ein Anstieg um 11,8 Punkte auf 79,0 Punkte (SD = 14,38) gemessen.

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungsphase ohne Avacopan- oder Prednison-Medikation stieg der VAS-Wert bei 50/57 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 8,1 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 71,1 Punkte (SD = 22,47) und bei 51/59 Patienten der Avacopan-Gruppe um 9,3 Punkte auf 76,6 Punkte (SD = 20,39) an. Im Vergleich zur Studienphase in Woche 52 wurde bei Prednison-Patienten die gesundheitsbezogene Lebensqualität besser bewertet, während sie bei Avacopan-Patienten ohne Studienmedikation wieder abnahm.

Der durchschnittliche Index-Wert wurde zur Baseline bei 55/57 Patienten der Prednison-Gruppe mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation mit 0,78 Punkten (SD = 0,23) und bei 59/59 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 0,75 Punkten (SD = 0,28) ermittelt. Danach änderte sich der Index-Wert nach 26 Wochen bei 49/57 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich -0,004 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,79 Punkte (SD = 0,24). In der Avacopan-Gruppe verbesserte er sich zu diesem Zeitpunkt bei 51/59 Patienten um mittlere 0,05 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,24). Zu Woche 52 nahm der Index-Wert in der Prednison-Gruppe bei 50/57 Patienten um -0,03 Punkte auf 0,74 Punkte (SD = 0,28) leicht ab. Der mittlere Index-Wert in der Avacopan-Gruppe hingegen ist bei 51/59 Patienten um 0,05 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,22) leicht angestiegen.

Während der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 bestätigte sich der Trend weiter: In der Prednison-Gruppe verringerte sich der mittlere Index-Wert bei 50/57 Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation um -0,02 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,74 Punkte (SD = 0,27). Bei 51/59 Patienten der Avacopan-Gruppe erhöhte sich der Index-Wert im Schnitt um 0,06 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,21). Im Vergleich zu Studienwoche 52 waren die mittleren Index-Werte beider Behandlungsarme konstant geblieben.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Begleitmedikation

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen am VAS- und Index-Wert in der ADVOCATE-Studie verbesserte sich über die Zeit in beiden Behandlungsarmen bei Patienten, die Rituximab als Begleitmedikation erhielten. Der VAS-Wert erhöhte sich in beiden Behandlungsarmen über die Zeit und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität. In der Avacopan-Gruppe wurde jedoch im Vergleich zur Prednison-Gruppe ein stetig höherer VAS-Wert gemessen. Als Beispiel für diesen numerischen Unterschied betrug dieser zu Woche 52 3,90 Punkte (96/107 Patienten Prednison-Gruppe 74,7 Punkte; 98/107 Patienten der Avacopan-Gruppe 78,3 Punkte). Neben dem VAS-Wert wurde auch der Index-Wert ermittelt. Dieser stieg ebenfalls fortwährend in der Avacopan- und Prednison-Gruppe mit Rituximab als Begleitmedikation an. Zu Woche 52 war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Prednison-Gruppe 0,81 Punkte; Avacopan-Gruppe 0,83 Punkte; $p=0,05$). Zusammenfassend kann man erkennen, dass Avacopan mit Rituximab als Begleitmedikation einen positiveren Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Prednison in Kombination mit Rituximab hat.

Bei Patienten, die Cyclophosphamid als Begleitmedikation erhielten, verbesserte sich der VAS-Wert und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zur Baseline stetig über die Zeit. Im Vergleich wurden in der Avacopan-Gruppe numerisch durchschnittlich höhere Werte dokumentiert als in der Prednison-Gruppe. In Woche 52 betrug der Unterschied zwischen den Mittelwerten der Avacopan- und Prednison-Gruppe 4,70 Punkte (50/57 Patienten der Prednison-Gruppe 74,7 Punkte 51/59 Patienten der Avacopan-Gruppe 79,0 Punkte). Der durchschnittliche Index-Wert verschlechterte sich geringfügig über die Zeit in der Prednison-Gruppe mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation, während er sich in der Avacopan-Gruppe verbesserte. Insgesamt konnte jedoch kein nennenswerter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Zu Woche 52 zum Beispiel nahm der Index-Wert in der Prednison-Gruppe bei 50/57 Patienten um -0,03 Punkte auf 0,74 Punkte ab, wo hingegen in der Avacopan-Gruppe der Mittelwert bei 51/59 Patienten um 0,05 Punkte auf 0,78 Punkte stieg. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten betrug 0,07 Punkte und war nicht statistisch signifikant. Insgesamt konnte aber eine Überlegenheit der Avacopan-Gruppe durch die Bestimmung des VAS-Wertes mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation festgestellt werden.

In beiden Subgruppen nach Begleitmedikation hat sich ein positiver Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Behandlung mit Avacopan herausgestellt. Bei der Begleitmedikation mit Cyclophosphamid konnte diese Überlegenheit nur numerisch gezeigt werden, wo hingegen die Begleitmedikation mit Rituximab gemessen am Index-Wert zu Woche 52 statistisch signifikant besser war als mit Prednison. In Kombination mit der Begleitmedikation Rituximab wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität besser bewertet als in Kombination mit der Begleitmedikation Cyclophosphamid. In der Nachbeobachtungsphase, in der nicht mehr mit Avacopan oder Prednison behandelt wurde, sind die mittleren Index-Werte stabil geblieben. Bei der Erhebung der VAS-Werte zeigte sich jedoch, dass die Patienten ohne Avacopan-Behandlung unabhängig von der Begleitmedikation

ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität schlechter bewerteten, während sie ohne Prednison-Behandlung nahezu unverändert blieb.

Subgruppen nach AAV-Typ

Tabelle 4-173: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit GPA

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)		Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	89	-	91	-	89	-	91	-
MW	63,0	-	63,8	-	0,7747	-	0,7369	-
SD	23,16	-	19,85	-	0,21457	-	0,23777	-
SEM	2,45	-	2,08	-	0,02274	-	0,02493	-
Min	10	-	12	-	-0,004	-	-0,021	-
Median	70,0	-	65,0	-	0,8320	-	0,8270	-
Max	100	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	85	85	82	82	84	84	82	82
MW	73,6	9,8	74,2	10,6	0,7895	0,0137	0,7737	0,0338
SD	19,55	19,72	17,63	19,19	0,22261	0,15916	0,25473	0,28152
SEM	2,12	2,14	1,95	2,12	0,02429	0,01737	0,02813	0,03109
Min	20	-50	15	-30	-0,134	-0,566	-0,423	-1,423
Median	80,0	6,0	75,0	10,0	0,8265	0,0000	0,8300	0,0000
Max	100	60	100	70	1,000	0,408	1,000	0,788
MW-Unterschied	0,80				0,02			
MW-Unterschied p-Wert	0,7909				0,5733			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)		Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	3,0123				0,0356			
Hedges' g	0,0409				0,0878			
Hedges' g SEM	0,1548				0,1553			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2648; 0,3466				-0,2189; 0,3944			
52 Wochen								
n	83	83	80	80	83	83	81	81
MW	75,8	11,7	77,1	14,5	0,7922	0,0181	0,8013	0,0801
SD	19,37	18,74	16,08	19,13	0,22151	0,16026	0,19740	0,21526
SEM	2,13	2,06	1,80	2,14	0,02431	0,01759	0,02193	0,02392
Min	18	-40	35	-23	-0,157	-0,388	0,144	-0,515
Median	80,0	10,0	80,0	10,0	0,8280	0,0000	0,8280	0,0350
Max	100	65	100	75	1,000	0,560	1,000	0,788
MW-Unterschied	2,80				0,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,3473				0,0383			
Gepoolter SEM	2,9704				0,0297			
Hedges' g	0,1471				0,3258			
Hedges' g SEM	0,1569				0,1572			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1628; 0,4569				0,0153; 0,6362			
60 Wochen^c								
n	83	83	79	79	83	83	80	80
MW	75,6	12,2	74,5	11,5	0,7861	0,0132	0,7840	0,0591

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)		Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	20,07	20,69	19,72	22,44	0,21479	0,16875	0,20872	0,22741
SEM	2,20	2,27	2,22	2,52	0,02358	0,01852	0,02334	0,02542
Min	20	-55	5	-65	0,078	-0,441	0,081	-0,467
Median	80,0	10,0	80,0	5,0	0,8280	0,0000	0,8370	0,0215
Max	100	65	100	78	1,000	0,466	1,000	0,878
MW-Unterschied	-0,70				0,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,8367				0,1464			
Gepoolter SEM	3,3917				0,0315			
Hedges' g	-0,0324				0,2288			
Hedges' g SEM	0,1572				0,1572			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3428; 0,2781				-0,0816; 0,5392			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie wurde über den Fragebogen EQ-5D-5L ermittelt und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

Im Folgenden ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Subgruppen nach AAV-Typ dargestellt. Tabelle 4-173 fasst die Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit GPA zusammen.

Der durchschnittliche VAS-Wert wurde zur Baseline bei GPA-Patienten bei 89/90 Patienten der Prednison-Gruppe mit 63,0 Punkten (SD = 23,16) und bei 91/91 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 63,8 Punkte (SD = 19,85) dokumentiert. Der Baseline-Wert steigerte sich zu Woche 26 bei 85/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe um 9,8 Punkte auf mittlere 73,6 Punkte (SD = 19,55) und bei 82/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um 10,6 Punkte auf 74,2 Punkte (SD = 17,63). Zu Woche 52 erhöhte sich der mittlere VAS-Wert im Vergleich zur Baseline weiter und stieg in der Prednison-Gruppe bei 83/90 GPA-Patienten um durchschnittlich 11,7 Punkte auf 75,8 Punkte (SD = 19,37) und in der Avacopan-Gruppe bei 80/91 GPA-Patienten um 14,5 Punkte auf 77,1 Punkte (SD = 16,08).

Ohne Avacopan- oder Prednison-Behandlung konnte zu Woche 60 in der Nachbeobachtungsphase eine weitere Erhöhung des mittleren VAS-Wertes bei GPA-Patienten verzeichnet werden. Bei 83/90 Patienten der Prednison-Gruppe stieg der Mittelwert um 12,2 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 75,6 Punkte (SD = 20,07) und bei 79/91 Patienten der Avacopan-Gruppe um 11,5 Punkte auf 74,5 Punkte (SD = 20,39). In der Prednison-Gruppe ist ohne Prednison-Behandlung der VAS-Wert im Vergleich zu Studienwoche 52 stabil geblieben. Ohne Avacopan-Behandlung hingegen bewerten die Patienten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 60 schlechter als zu Woche 52.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen am mittleren Index-Wert betrug bei GPA-Patienten zur Baseline bei 89/90 Patienten der Prednison-Gruppe 0,78 Punkte (SD = 0,21) und bei 91/91 Patienten der Avacopan-Gruppe 0,74 Punkte (SD = 0,24). Danach verbesserte sich der Mittelwert in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zur Baseline. Nach 26 Wochen lag der durchschnittliche Index-Wert bei 84/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe bei 0,79 Punkten (SD = 0,22) und änderte sich damit um 0,01 Punkte. In der Avacopan-Gruppe verbesserte er sich bei 82/91 GPA-Patienten um 0,03 Punkte auf 0,77 Punkte (SD = 0,25). Zu Woche 52 erhöhte sich der Index-Wert im Mittel in der Prednison-Gruppe bei 83/90 Patienten um 0,02 Punkte auf 0,79 Punkte (SD = 0,22) und in der Avacopan-Gruppe bei 81/91 GPA-Patienten um durchschnittlich 0,08 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,80 Punkte (SD = 0,20). Der Behandlungsunterschied war zwischen Avacopan und Prednison statistisch signifikant ($p = 0,04$).

Während der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 wurde der mittlere Index-Wert bei 83/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe von 0,79 Punkte (SD = 0,21) und bei 80/91 GPA-

Patienten der Avacopan-Gruppe von 0,78 Punkte (SD = 0,21) berichtet, was einer Änderung im Vergleich zur Baseline von 0,01 Punkten bzw. 0,06 Punkten entsprach. Verglichen mit dem erreichten Wert zu Studienwoche 52 nahm in beiden Behandlungsarmen der mittlere Index-Wert in der Nachbeobachtungsphase ohne Studienmedikation leicht ab.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-174: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPA

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)		Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	73	-	75	-	71	-	75	-
MW	63,7	-	68,2	-	0,7731	-	0,7699	-
SD	22,17	-	18,90	-	0,23607	-	0,23441	-
SEM	2,59	-	2,18	-	0,02802	-	0,02707	-
Min	0	-	30	-	-0,018	-	0,014	-
Median	70,0	-	70,0	-	0,8380	-	0,8370	-
Max	95	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	65	65	71	71	62	62	70	70
MW	67,9	3,6	75,6	7,1	0,7722	-0,0086	0,8061	0,0403
SD	19,22	25,15	14,28	17,57	0,20121	0,23901	0,19644	0,20140
SEM	2,38	3,12	1,70	2,08	0,02555	0,03035	0,02348	0,02407
Min	5	-65	40	-35	0,068	-0,654	-0,095	-0,380
Median	75,0	0,0	78,0	5,0	0,8230	0,0000	0,8325	0,0000
Max	95	80	100	50	1,000	0,746	1,000	0,689
MW-Unterschied	3,50				0,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,3523				0,2091			
Gepoolter SEM	3,7498				0,0387			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)		Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,1618				0,2212			
Hedges' g SEM	0,1719				0,1749			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1783; 0,5019				-0,1249; 0,5672			
52 Wochen								
n	63	63	69	69	62	62	68	68
MW	69,6	5,5	80,2	11,6	0,7619	-0,0137	0,8184	0,0540
SD	21,09	27,40	14,41	19,91	0,19617	0,24371	0,19507	0,21828
SEM	2,66	3,45	1,74	2,40	0,02491	0,03095	0,02366	0,02647
Min	5	-70	40	-50	0,090	-0,845	0,189	-0,374
Median	75,0	5,0	85,0	10,0	0,7970	-0,0310	0,8575	0,0000
Max	97	95	100	55	1,000	0,746	1,000	0,689
MW-Unterschied	6,10				0,07			
MW-Unterschied p-Wert	0,1491				0,0989			
Gepoolter SEM	4,2027				0,0407			
Hedges' g	0,2550				0,2917			
Hedges' g SEM	0,1750				0,1765			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0911; 0,6012				-0,0576; 0,6410			
60 Wochen^c								
n	64	64	70	70	62	62	70	70
MW	71,5	7,7	79,3	11,2	0,7571	-0,0186	0,8123	0,0458
SD	19,54	23,78	15,87	20,60	0,21886	0,25661	0,18850	0,21040

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)		Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,44	2,97	1,90	2,46	0,02779	0,03259	0,02253	0,02515
Min	5	-65	25	-45	-0,197	-0,845	0,150	-0,371
Median	75,0	5,0	83,0	10,0	0,7990	-0,0265	0,8400	0,0015
Max	99	95	100	60	1,000	0,706	1,000	0,677
MW-Unterschied	3,50				0,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,3658				0,1202			
Gepoolter SEM	3,8565				0,0412			
Hedges' g	0,1571				0,2745			
Hedges' g SEM	0,1732				0,1752			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1856; 0,4997				-0,0721; 0,6212			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie wurde über den Fragebogen EQ-5D-5L ermittelt und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

In der Tabelle 4-174 ist die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei Patienten mit MPA dargestellt.

Zur Baseline wurde bei MPA-Patienten ein mittlerer VAS-Wert von 63,7 Punkten (SD = 22,17) bei 73/74 Patienten der Prednison-Gruppe berichtet. In der Avacopan-Gruppe lag zur Baseline bei 75/75 Patienten ein durchschnittlicher VAS-Wert von 68,2 Punkten (SD = 18,90) vor. Im Vergleich zur Baseline erhöhte sich der VAS-Wert zu Woche 26 im Schnitt bei 65/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe um 3,6 Punkte auf 67,9 Punkte (SD = 19,22). In der Avacopan-Gruppe fiel der mittlere Anstieg des VAS-Wertes bei 71/75 MPA-Patienten höher aus. Es wurde ein Anstieg von 7,1 Punkten auf 75,6 Punkte (SD = 14,28) berichtet. Zu Woche 52 stieg der Mittelwert im Vergleich zur Baseline weiter und erhöhte sich in der Prednison-Gruppe bei 63/74 MPA-Patienten um 5,5 Punkte auf 69,6 Punkte (SD = 21,09). Im Vergleich dazu war der mittlere Anstieg von 11,6 Punkte auf 80,2 Punkte (SD = 14,41) in der Avacopan-Gruppe bei 69/75 MPA-Patienten doppelt so hoch. Allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant.

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60, in der nicht mehr mit Prednison oder Avacopan behandelt wurde, nahm der VAS-Werte bei 64/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe um 7,7 Punkte im Vergleich zur Baseline durchschnittlich auf 71,5 Punkte (SD = 19,54) und bei 70/75 Patienten der Avacopan-Gruppe um 11,2 Punkte auf 79,3 Punkte (SD = 15,87) zu. In der Prednison-Gruppe war somit ein leichter Anstieg in der Nachbeobachtungsphase im Vergleich zu Studienwoche 52 eingetreten, während in der Avacopan-Gruppe der mittlere VAS-Wert stabil geblieben war.

Der durchschnittliche Index-Wert lag zur Baseline bei 71/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe bei 0,77 Punkten (SD = 0,21) und bei 75/75 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 0,77 Punkten (SD = 0,23). Danach verringerte sich der Mittelwert zu Woche 26 bei 62/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe um -0,01 im Vergleich zur Baseline auf 0,77 Punkte (SD = 0,20) und stieg in der Avacopan-Gruppe bei 70/75 MPA-Patienten um 0,04 Punkte auf 0,81 Punkte (SD = 0,24). Zu Woche 52 nahm der Index-Wert in der Prednison-Gruppe erneut bei 62/74 Patienten um -0,014 Punkte auf 0,76 Punkte (SD = 0,20) geringfügig ab und in der Avacopan-Gruppe bei 68/75 MPA-Patienten geringfügig um 0,05 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,82 Punkte (SD = 0,20) zu.

Ohne Prednison- und Avacopan-Behandlung zu Woche 60 bestätigte sich der Trend. Bei 62/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe verringerte sich der mittlere Index-Wert geringfügig um -0,02 Punkte auf 0,76 Punkte (SD = 0,22) und bei 70/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe stieg dieser geringfügig um durchschnittlich 0,05 Punkte auf 0,81 Punkte (SD = 0,19) an. Der

Index-Wert ist in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zu Studienwoche 52 nahezu identisch geblieben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-175: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit PR3

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)		Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	70	-	72	-	70	-	72	-
MW	61,4	-	63,0	-	0,7631	-	0,7371	-
SD	23,69	-	19,91	-	0,21541	-	0,23599	-
SEM	2,83	-	2,35	-	0,02575	-	0,02781	-
Min	10	-	12	-	0,099	-	-0,021	-
Median	70,0	-	65,0	-	0,7985	-	0,8000	-
Max	100	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	66	66	67	67	66	66	67	67
MW	72,9	10,7	75,7	12,6	0,7844	0,0225	0,7794	0,0417
SD	20,18	18,62	16,92	19,40	0,22968	0,17464	0,25752	0,30156
SEM	2,48	2,29	2,07	2,37	0,02827	0,02150	0,03146	0,03684
Min	20	-50	15	-25	-0,134	-0,566	-0,423	-1,423
Median	80,0	10,0	80,0	10,0	0,8145	0,0040	0,8390	0,0000
Max	100	60	100	70	1,000	0,408	1,000	0,788
MW-Unterschied	1,90				0,02			
MW-Unterschied p-Wert	0,5652				0,6534			
Gepoolter SEM	3,2956				0,0427			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)		Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,0994				0,0773			
Hedges' g SEM	0,1735				0,1735			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2439; 0,4427				-0,2659; 0,4205			
52 Wochen								
n	66	66	65	65	66	66	66	66
MW	74,7	12,4	77,6	15,1	0,7773	0,0167	0,7969	0,0690
SD	20,66	18,51	15,43	20,31	0,22552	0,16249	0,19722	0,22000
SEM	2,54	2,28	1,91	2,52	0,02776	0,02000	0,02428	0,02708
Min	18	-40	37	-23	-0,157	-0,388	0,144	-0,515
Median	80,0	10,0	80,0	10,0	0,8280	0,0000	0,8280	0,0360
Max	100	65	100	75	1,000	0,560	1,000	0,788
MW-Unterschied	2,70				0,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,4284				0,1227			
Gepoolter SEM	3,3984				0,0337			
Hedges' g	0,1381				0,2689			
Hedges' g SEM	0,1750				0,1749			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2080; 0,4843				-0,0771; 0,6148			
60 Wochen^c								
n	66	66	65	65	66	66	66	66
MW	76,0	13,8	75,6	13,2	0,7792	0,0178	0,7798	0,0519
SD	20,60	20,95	17,33	21,68	0,20819	0,17722	0,20431	0,23756

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)		Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,54	2,58	2,15	2,69	0,02563	0,02181	0,02515	0,02924
Min	20	-55	25	-25	0,078	-0,441	0,081	-0,467
Median	82,5	13,5	80,0	10,0	0,8240	0,0000	0,8165	0,0375
Max	100	65	100	78	1,000	0,493	1,000	0,878
MW-Unterschied	-0,60				0,03			
MW-Unterschied p-Wert	0,8724				0,3516			
Gepoolter SEM	3,7273				0,0365			
Hedges' g	-0,0280				0,1618			
Hedges' g SEM	0,1748				0,1744			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3737; 0,3178				-0,1832; 0,5067			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie wurde über den Fragebogen EQ-5D-5L ermittelt und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

Tabelle 4-175 zeigt eine Gesamtschau der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit PR3.

Bei Patienten mit PR3 wurde zur Baseline ein durchschnittlicher VAS-Wert von 61,4 Punkten (SD = 23,69) bei 70/70 Patienten der Prednison-Gruppe und von 63,0 Punkten (SD = 19,91) bei 72/72 Patienten der Avacopan-Gruppe dokumentiert. Im Vergleich zur Baseline erhöhte sich der mittlere VAS-Wert zu Woche 26 bei 66/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe um 10,7 Punkte auf 72,9 Punkte (SD = 20,18) und bei 67/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe um 12,6 Punkte auf 75,7 Punkte (SD = 16,92). Zu Woche 52 stieg der VAS-Wert im Schnitt in der Prednison-Gruppe bei 66/70 PR3-Patienten um 12,4 Punkte auf 74,7 Punkte (SD = 20,66) an. In der Avacopan-Gruppe wurde bei 65/72 PR3-Patienten eine durchschnittliche Erhöhung von 15,1 Punkte auf 77,6 Punkte (SD = 15,43) erzielt. Diese deutliche Verbesserung des VAS-Wertes ist als klinisch relevant zu bewerten.

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 ohne Prednison- und Avacopan-Behandlung nahm der VAS-Wert weiter zu und änderte sich bei 66/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe um 13,8 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 76,0 Punkte (SD = 20,60) und bei 65/72 Patienten der Avacopan-Gruppe um 13,2 Punkte auf 75,6 Punkte (SD = 17,33). Werden diese VAS-Werte der Woche 60 mit denen zu Studienwoche 52 verglichen, so zeigte sich in der Nachbeobachtungsphase bei der Prednison-Gruppe eine leichte Zunahme und bei der Avacopan-Gruppe eine leichte Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zur Baseline betrug der mittlere Index-Wert bei 70/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe 0,77 Punkte (SD = 0,22) und bei 72/72 Patienten der Avacopan-Gruppe 0,74 Punkte (SD = 0,24). Zu Woche 26 änderte sich der Mittelwert bei 66/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe um 0,023 im Vergleich zur Baseline auf 0,78 Punkte (SD = 0,23) und in der Avacopan-Gruppe bei 67/72 PR3-Patienten um 0,04 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,26). Zu Woche 52 erhöhte sich der mittlere Index-Wert in beiden Behandlungsarmen erneut geringfügig. Er änderte sich bei 66/70 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 0,02 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,23) und bei 66/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,07 Punkte auf 0,80 Punkte (SD = 0,20).

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit ohne Prednison- und Avacopan-Behandlung nahm der Index-Wert im Vergleich zur Baseline bei 66/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe um 0,02 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,21) und bei 66/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,05 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,20) zu. In der Prednison-Gruppe ist der Index-Wert somit stabil geblieben, wenn mit dem Wert zu Studienwoche 52 verglichen wird. Ohne Avacopan-Behandlung fiel der mittlere Index-Wert zu Woche 60 geringer aus.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-176: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPO

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)		Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	92	-	94	-	90	-	94	-
MW	64,8	-	67,9	-	0,7824	-	0,7631	-
SD	21,85	-	19,01	-	0,23069	-	0,23685	-
SEM	2,28	-	1,96	-	0,02432	-	0,02443	-
Min	0	-	25	-	-0,018	-	0,014	-
Median	70,0	-	70,0	-	0,8375	-	0,8370	-
Max	100	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	84	84	86	86	80	80	85	85
MW	69,7	4,4	74,2	6,1	0,7803	-0,0108	0,7958	0,0329
SD	19,05	24,68	15,54	17,31	0,20012	0,21295	0,20618	0,19564
SEM	2,08	2,69	1,68	1,87	0,02237	0,02381	0,02236	0,02122
Min	5	-65	35	-35	0,068	-0,654	-0,095	-0,380
Median	75,0	0,0	75,0	5,0	0,8275	0,0000	0,8280	0,0000
Max	95	80	100	50	1,000	0,746	1,000	0,689
MW-Unterschied	1,70				0,04			
MW-Unterschied p-Wert	0,6045				0,1725			
Gepoolter SEM	3,2761				0,0319			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)		Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,0796				0,2130			
Hedges' g SEM	0,1535				0,1562			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2234; 0,3825				-0,0955; 0,5215			
52 Wochen								
n	80	80	84	84	79	79	83	83
MW	71,9	6,3	79,3	11,7	0,7808	-0,0057	0,8189	0,0676
SD	20,02	25,91	15,35	18,80	0,19927	0,22733	0,19543	0,21466
SEM	2,24	2,90	1,67	2,05	0,02242	0,02558	0,02145	0,02356
Min	5	-70	35	-50	0,090	-0,845	0,189	-0,374
Median	80,0	5,0	82,5	10,0	0,8050	0,0000	0,8530	0,0000
Max	99	95	100	55	1,000	0,746	1,000	0,689
MW-Unterschied	5,40				0,07			
MW-Unterschied p-Wert	0,1303				0,0366			
Gepoolter SEM	3,5514				0,0348			
Hedges' g	0,2383				0,3302			
Hedges' g SEM	0,1568				0,1582			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0713; 0,5478				0,0177; 0,6427			
60 Wochen^c								
n	81	81	84	84	79	79	84	84
MW	72,1	7,3	77,6	10,0	0,7691	-0,0156	0,8109	0,0536
SD	19,23	22,75	18,76	21,43	0,22400	0,23496	0,19556	0,20470

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)		Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,14	2,53	2,05	2,34	0,02520	0,02644	0,02134	0,02234
Min	5	-65	5	-65	-0,197	-0,845	0,118	-0,371
Median	75,0	5,0	80,0	10,0	0,8060	-0,0120	0,8500	0,0015
Max	100	95	100	60	1,000	0,706	1,000	0,677
MW-Unterschied	2,70				0,07			
MW-Unterschied p-Wert	0,4345				0,0473			
Gepoolter SEM	3,4462				0,0346			
Hedges' g	0,1216				0,3132			
Hedges' g SEM	0,1559				0,1577			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1862; 0,4294				0,0018; 0,6246			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie zu ermitteln, wurde der Fragebogen EQ-5D-5L herangezogen und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

In Tabelle 4-176 ist die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit MPO zusammengefasst.

Zur Baseline betrug der mittlere VAS-Wert bei 92/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe 64,8 Punkte (SD = 21,85) und bei 94/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe 67,9 Punkte (SD = 19,01). Nach 26 Wochen änderte sich dieser bei 84/94 Patienten der Prednison-Gruppe um 4,4 Punkte auf 69,7 Punkte (SD = 19,05) und bei 86/94 Patienten der Avacopan-Gruppe um 6,1 Punkte auf 74,2 Punkte (SD = 15,54). Weiter zu Woche 52 erhöhte sich der VAS-Wert im Vergleich zur Baseline in beiden Behandlungsarmen erneut und stieg bei 80/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe um 6,3 Punkte auf 71,9 Punkte (SD = 20,02). Bei 84/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe wurde sogar ein Anstieg von mittleren 11,7 Punkten auf 79,3 Punkte (SD = 15,35) berichtet. Der Behandlungsunterschied von 5,4 Punkten war allerdings nicht statistisch signifikant.

Zur Nachbeobachtungszeit in Woche 60 ohne Avacopan- oder Prednison-Behandlung wurde bei 81/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe eine durchschnittliche VAS-Wert Erhöhung um 7,3 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 72,1 Punkte (SD = 19,23) und bei 84/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe um 10,0 Punkte auf 77,6 Punkte (SD = 18,76) ermittelt. Ohne Studienmedikation war die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Studienwoche 52 bei der Prednison-Gruppe nahezu gleich bewertet worden. MPO-Patienten hingegen, die nicht mehr mit Avacopan behandelt worden, bewerteten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität wieder schlechter.

Der durchschnittliche Index-Wert lag zur Baseline bei 90/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe bei 0,78 Punkten (SD = 0,23) und bei 94/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe bei 0,76 Punkten (SD = 0,24). Nach 26 Wochen änderte sich der mittlere Index-Wert geringfügig in beiden Behandlungsarmen. In der Prednison-Gruppe verringerte er sich bei 80/94 Patienten um -0,01 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,20); in der Avacopan-Gruppe erhöhte er sich bei 85/94 Patienten um 0,03 Punkte auf 0,80 Punkte (SD = 0,21). Zu Woche 52 nahm der Index-Wert im Vergleich zur Baseline bei 79/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um -0,01 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,20) leicht ab. Bei 83/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe erhöhte er sich geringfügig um 0,07 Punkte auf 0,82 Punkte (SD = 0,20). Der Behandlungsunterschied von 0,07 Punkten des mittleren Index-Wertes zu Woche 52 war zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,04$).

Eine weitere Verringerung des Index-Wertes wurde zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit bei 79/94 Patienten der Prednison-Gruppe um -0,02 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,77 Punkte (SD = 0,22) dokumentiert. Bei 84/94 Patienten der Avacopan-Gruppe erhöhte sich

der Mittelwert um 0,05 Punkte auf 0,81 Punkte (SD = 0,20). Auch hier war der Unterschied von 0,07 Punkten zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,05$). Der durchschnittliche Index-Wert schnitt ohne Prednison-Behandlung bei MPO-Patienten schlechter und ohne Avacopan-Behandlung vergleichbar zu Studienwoche 52 ab.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach AAV Typ

Die Erhebung der VAS-Werte zeigt, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit GPA in der Prednison und Avacopan-Gruppe ab Woche 26 stieg und dann stabil blieb. Hier konnte kein Vorteil einer spezifischen Behandlungsgruppe festgestellt werden. Die ermittelten Index-Werte erhöhten sich ebenfalls stetig über die Zeit in beiden Behandlungsarmen. Im Vergleich zur Baseline zeigten sich in der Avacopan-Gruppe jedoch numerische Vorteile zur Prednison-Gruppe. Zu Woche 52 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant (Prednison-Gruppe 0,79 Punkte; Avacopan-Gruppe 0,80 Punkte; $p = 0,04$). Somit hat die Behandlung mit Avacopan einen Vorteil in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen am Index-Wert der GPA-Patienten im Vergleich zur Prednison-Gruppe.

In der Subgruppe der MPA-Patienten stieg der VAS-Wert in beiden Behandlungsarmen und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Im Vergleich war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe numerisch überlegen. Zu Woche 52 konnte ein hoher, jedoch nicht statistisch signifikanter ($p = 0,15$) numerischer Unterschied der Mittelwerte zwischen den Gruppen von 6,10 Punkten ermittelt werden (63/74 Patienten der Prednison-Gruppe 69,6 Punkte; 69/75 Patienten der Avacopan-Gruppe 80,2 Punkte). Der Index-Wert verringerte sich in der Prednison-Gruppe über die Zeit wo hingegen sich der mittlere Index-Wert der Avacopan behandelten MPA-Patienten erhöhte. Zusammenfassend kann Avacopan somit ein positiver Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von MPA-Patienten zugeschrieben werden.

Über die Zeit stieg in beiden Behandlungsarmen der VAS-Wert und der Index-Wert der PR3-Patienten und somit äquivalent die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zwischen den Behandlungsarmen lagen keine signifikanten Unterschiede vor. Jedoch ist festzuhalten, dass zu Studienwoche 52 in der Avacopan-Gruppe eine durchschnittliche Erhöhung des VAS-Wertes von 15,1 Punkten (SD = 20,31) im Vergleich zur Baseline vorlag. Gemäß Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannbreite wurde somit unter der Behandlung mit Avacopan zu Studienwoche 52 eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei PR3-Patienten erreicht. Unter Prednison-Behandlung war dies nicht der Fall.

Bei den MPO-Patienten erhöhte sich ebenfalls der VAS-Wert und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität in beiden Behandlungsarmen über die Zeit. In der Avacopan-Gruppe wurde jedoch auch hier im Vergleich zur Prednison-Gruppe numerisch ein stetig höherer VAS-Wert gemessen. Exemplarisch betrug der Unterschied zu Woche 52 5,40 Punkte (80/94 Patienten der Prednison-Gruppe 71,9 Punkte; 84/94 Patienten der Avacopan-Gruppe 79,3 Punkte; $p = 0,13$). Neben dem VAS-Wert stieg auch der Index-Wert fortwährend in der Avacopan-Gruppe an. In der Prednison-Gruppe reduzierte sich der Index-

Wert ab Woche 26 bis hin zu Woche 60. Zu Woche 52 (Prednison-Gruppe 0,78 Punkte; Avacopan-Gruppe 0,82 Punkte; $p = 0,04$) und zu Woche 60 (Prednison-Gruppe 0,77 Punkte; Avacopan-Gruppe 0,81 Punkte; $p = 0,05$) erreichten die Patienten der Avacopan-Gruppe einen statistisch signifikant höheren Index-Wert im Vergleich zur Prednison-Gruppe. Somit hat Avacopan im Vergleich zu Prednison einen deutlich positiveren Effekt bei MPO-Patienten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Im Vergleich der Subgruppen nach AAV-Typ wurden bei den Patienten mit GPA und MPO statistisch signifikante Vorteile der Avacopan-Behandlung, ermittelt am Index-Wert, festgestellt. Eine leichte Überlegenheit kann hier der Subgruppe der MPO-Patienten zugeschrieben werden, da hier der Unterschied zugunsten Avacopans zu zwei Zeitpunkten statistisch signifikant war. Ein numerischer Vorteil der VAS-Werte, jedoch ohne statistische Signifikanz, konnte in fast allen Subgruppen nach AAV-Typ, außer der PR3-Patienten gefunden werden. Jedoch war bei PR3-Patienten die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Avacopan zu Woche 52 im Vergleich zur Baseline klinisch relevant. Insgesamt zeigt sich ein positiverer Effekt der Avacopan-Behandlung bei den Subgruppen nach AAV Typ im Vergleich zur Prednison-Behandlung.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60, in der nicht mehr mit Avacopan behandelt wurde, bewerteten GPA- und PR3-Patienten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen am VAS- und Index-Wert) schlechter als zu Studienwoche 52. Bei MPA-Patienten blieben beide Werte, bei MPO-Patienten nur der Index-Wert stabil. MPO-Patienten stuften den VAS-Wert wiederum schlechter ein. Ohne Prednison-Behandlung ist kein eindeutiger Trend auszumachen, da die Subgruppenkategorie nach AAV-Typ ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl als stabil, besser und schlechter einschätzten.

Subgruppen nach AAV-Status

Tabelle 4-177: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit neuer AAV Diagnose

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)		Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	112	-	115	-	110	-	115	-
MW	64,5	-	66,4	-	0,7685	-	0,7430	-
SD	23,41	-	19,96	-	0,23008	-	0,24947	-
SEM	2,21	-	1,86	-	0,02194	-	0,02326	-
Min	0	-	20	-	-0,018	-	-0,021	-
Median	70,0	-	70,0	-	0,8300	-	0,8280	-
Max	100	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	103	103	105	105	100	100	104	104
MW	72,9	8,1	74,3	7,7	0,7892	0,0177	0,7905	0,0454
SD	19,14	20,91	16,64	19,51	0,19446	0,21206	0,23689	0,25704
SEM	1,89	2,06	1,62	1,90	0,01945	0,02121	0,02323	0,02520
Min	10	-55	15	-35	0,132	-0,654	-0,423	-1,423
Median	80,0	5,0	75,0	5,0	0,8280	0,0000	0,8345	0,0000
Max	100	80	100	70	1,000	0,746	1,000	0,737
MW-Unterschied	-0,40				0,03			
MW-Unterschied p-Wert	0,8866				0,4014			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)		Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	2,8024				0,0329			
Hedges' g	-0,0197				0,1169			
Hedges' g SEM	0,1387				0,1402			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2932; 0,2537				-0,1595; 0,3933			
52 Wochen								
n	101	101	101	101	100	100	101	101
MW	75,4	10,4	78,5	12,7	0,7905	0,0199	0,8109	0,0821
SD	20,05	22,65	15,37	20,48	0,19825	0,21320	0,19559	0,22043
SEM	1,99	2,25	1,53	2,04	0,01983	0,02132	0,01946	0,02193
Min	20	-70	35	-50	0,090	-0,845	0,189	-0,515
Median	80,0	10,0	80,0	10,0	0,8190	0,0000	0,8530	0,0350
Max	100	95	100	75	1,000	0,746	1,000	0,689
MW-Unterschied	2,30				0,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,4498				0,0433			
Gepoolter SEM	3,0371				0,0306			
Hedges' g	0,1062				0,2858			
Hedges' g SEM	0,1408				0,1418			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1715; 0,3838				0,0062; 0,5654			
60 Wochen^c								
n	101	101	101	101	99	99	102	102
MW	75,9	11,2	76,6	10,8	0,7828	0,0092	0,7913	0,0574

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)		Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	19,60	22,15	18,71	22,75	0,22020	0,23061	0,19277	0,21339
SEM	1,95	2,20	1,86	2,26	0,02213	0,02318	0,01909	0,02113
Min	20	-55	5	-65	-0,197	-0,845	0,118	-0,310
Median	80,0	8,0	80,0	10,0	0,8280	0,0000	0,8325	0,0100
Max	100	95	100	75	1,000	0,706	1,000	0,677
MW-Unterschied	-0,40				0,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,8992				0,1259			
Gepoolter SEM	3,1540				0,0314			
Hedges' g	-0,0178				0,2162			
Hedges' g SEM	0,1407				0,1415			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2953; 0,2597				-0,0628; 0,4953			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie wurde über den Fragebogen EQ-5D-5L ermittelt und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Subgruppen nach AAV-Status beschrieben. Tabelle 4-177 zeigt die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit neuer AAV Diagnose.

Der mittlere VAS-Wert betrug zur Baseline bei 112/114 Patienten mit neuer AAV Diagnose der Prednison-Gruppe 64,5 Punkte (SD = 23,41) und bei 115/115 Patienten der Avacopan-Gruppe 66,4 Punkte (SD = 19,96). Zu Woche 26 erhöhte sich der Mittelwert im Vergleich zur Baseline bei 103/114 Patienten der Prednison-Gruppe um 8,1 Punkte auf 72,9 Punkte (SD = 19,14) und bei 105/115 Patienten der Avacopan-Gruppe um 7,7 Punkte auf 74,3 Punkte (SD = 16,64). In Woche 52 stieg der VAS-Wert in beiden Behandlungsarmen bei Patienten mit neuer AAV Diagnose erneut an. In der Prednison-Gruppe betrug der Anstieg bei 101/114 Patienten 10,4 Punkte im Vergleich zur Baseline und erreichte durchschnittlich 75,4 Punkte (SD = 20,05). In der Avacopan-Gruppe wurde bei 101/115 Patienten ein mittlerer Anstieg um 12,7 Punkte auf 78,5 Punkte (SD = 15,37) gemessen. Es lagen keine signifikanten Behandlungsunterschiede in der Studienphase bei Patienten mit neuer AAV Diagnose vor.

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungsphase ohne Avacopan- oder Prednison-Medikation stieg der durchschnittliche VAS-Wert bei 101/114 Patienten mit neuer AAV Diagnose der Prednison-Gruppe um 11,2 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 75,9 Punkte (SD = 19,60) und bei 101/115 Patienten der Avacopan-Gruppe um 10,8 Punkte auf 76,6 Punkte (SD = 18,71) an. Wurden die Patienten nicht mehr mit Prednison behandelt, fiel der durchschnittliche VAS-Wert etwas höher als zu Studienwoche 52 aus. Ohne Avacopan-Behandlung hingegen wurde bei Patienten mit neuer AAV Diagnose ein schlechterer VAS-Wert berichtet.

Der mittlere Index-Wert wurde zur Baseline bei 110/114 Patienten mit neuer AAV Diagnose der Prednison-Gruppe mit 0,77 Punkten (SD = 0,23) und bei 115/115 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 0,74 Punkten (SD = 0,25) gemessen. Danach verbesserte sich der Index-Wert geringfügig nach 26 Wochen bei 100/114 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,02 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,79 Punkte (SD = 0,19). In der Avacopan-Gruppe änderte sich der mittlere Index-Wert bei 104/115 Patienten mit neuer AAV Diagnose um 0,05 Punkte auf 0,79 Punkte (SD = 0,24). Zu Woche 52 nahm der durchschnittliche Index-Wert bei 100/114 Patienten mit neuer AAV Diagnose der Prednison-Gruppe im Schnitt um 0,02 Punkte auf 0,79 Punkte (SD = 0,20) und bei 101/115 Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich um 0,08 Punkte auf 0,81 Punkte (SD = 0,20) weiter zu. Hier war der Behandlungsunterschied von 0,06 Punkten der mittleren Index-Werte zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,04$).

Während der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 bestätigte sich dieser Trend: In der Prednison-Gruppe erhöhte sich geringfügig der Mittelwert bei 99/114 Patienten um 0,01 Punkte

im Vergleich zur Baseline auf 0,78 Punkte (SD = 0,22) und bei 102/115 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,06 Punkte auf 0,79 Punkte (SD = 0,19). Werden diese Index-Werte, mit denen zu Studienwoche 52 verglichen, so fielen sie in beiden Behandlungsarmen in der Nachbeobachtungsphase geringer aus.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-178: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit AAV Rezidiv

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)		Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	50	-	51	-	50	-	51	-
MW	60,7	-	64,4	-	0,7859	-	0,7717	-
SD	20,83	-	18,52	-	0,21057	-	0,20373	-
SEM	2,95	-	2,59	-	0,02978	-	0,02853	-
Min	15	-	12	-	0,099	-	0,122	-
Median	70,0	-	65,0	-	0,8370	-	0,8280	-
Max	90	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	47	47	48	48	46	46	48	48
MW	67,3	5,1	76,2	11,6	0,7669	-0,0250	0,7846	0,0181
SD	20,12	25,40	15,02	15,85	0,25097	0,15602	0,21519	0,22551
SEM	2,93	3,71	2,17	2,29	0,03700	0,02300	0,03106	0,03255
Min	5	-65	45	-20	-0,134	-0,527	0,157	-0,513
Median	75,0	5,0	79,0	10,0	0,7970	-0,0005	0,8280	0,0000
Max	95	60	100	58	1,000	0,275	1,000	0,788
MW-Unterschied	6,50				0,04			
MW-Unterschied p-Wert	0,1394				0,2823			
Gepoolter SEM	4,3598				0,0399			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)		Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,3049				0,2196			
Hedges' g SEM	0,2064				0,2070			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1050; 0,7147				-0,1914; 0,6307			
52 Wochen								
n	45	45	48	48	45	45	48	48
MW	68,1	6,0	78,7	14,2	0,7541	-0,0298	0,8055	0,0390
SD	20,14	23,73	15,49	17,34	0,23699	0,16436	0,19847	0,20655
SEM	3,00	3,54	2,24	2,50	0,03533	0,02450	0,02865	0,02981
Min	5	-65	37	-15	-0,157	-0,470	0,144	-0,399
Median	70,0	10,0	80,0	11,0	0,7980	-0,0040	0,8280	0,0000
Max	95	60	100	63	1,000	0,433	1,000	0,788
MW-Unterschied	8,20				0,07			
MW-Unterschied p-Wert	0,0617				0,0779			
Gepoolter SEM	4,3338				0,0386			
Hedges' g	0,3933				0,3642			
Hedges' g SEM	0,2095				0,2092			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0229; 0,8094				-0,0513; 0,7798			
60 Wochen^c								
n	46	46	48	48	46	46	48	48
MW	69,4	8,2	77,0	12,5	0,7541	-0,0211	0,8097	0,0432
SD	19,97	22,17	16,99	18,85	0,20855	0,15964	0,21434	0,23250

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)		Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,94	3,27	2,45	2,72	0,03075	0,02354	0,03094	0,03356
Min	5	-65	25	-25	0,078	-0,353	0,081	-0,467
Median	72,5	10,0	80,0	10,0	0,7795	-0,0195	0,8795	0,0000
Max	97	60	100	78	1,000	0,466	1,000	0,878
MW-Unterschied	4,30				0,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,3147				0,1202			
Gepoolter SEM	4,2534				0,0410			
Hedges' g	0,2076				0,3185			
Hedges' g SEM	0,2069				0,2076			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2033; 0,6185				-0,0939; 0,7309			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; Ki: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie wurde über den Fragebogen EQ-5D-5L ermittelt und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

Tabelle 4-178 zeigt die Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit einem AAV Rezidiv.

Der mittlere VAS-Wert bei Patienten mit AAV Rezidiv wurde zur Baseline bei 50/50 Patienten der Prednison-Gruppe mit 60,7 Punkten (SD = 20,83) und bei 51/51 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 64,4 Punkte (SD = 18,52) dokumentiert. Der Mittelwert stieg zu Woche 26 im Vergleich zur Baseline bei 47/50 Patienten mit AAV Rezidiv der Prednison-Gruppe um 5,1 Punkte auf 67,3 Punkte (SD = 20,12). Bei 48/51 Patienten der Avacopan-Gruppe war die Zunahme mehr als doppelt so groß und betrug 11,6 Punkte, sodass 76,2 Punkte (SD = 15,02) erreicht wurden. Zu Woche 52 erhöhte sich der durchschnittliche VAS-Wert im Vergleich zur Baseline in der Prednison-Gruppe bei 45/50 Patienten um 6,0 Punkte auf mittlere 68,1 Punkte (SD = 20,14) und in der Avacopan-Gruppe bei 48/51 Patienten wiederum deutlicher um 14,2 Punkte auf 78,7 Punkte (SD = 15,49). Der Unterschied von 8,20 Punkten zwischen den Gruppen zugunsten von Avacopan war hier nur knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,06$).

Ohne Avacopan- oder Prednison-Behandlung konnte zu Woche 60 eine weitere Erhöhung des mittleren VAS-Wertes bei Patienten mit einem AAV Rezidiv verzeichnet werden. Bei 46/50 Patienten der Prednison-Gruppe steigerte sich der Mittelwert um 8,2 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 69,4 Punkte (SD = 19,97) und bei 48/51 Patienten der Avacopan-Gruppe um 12,5 Punkte auf 77,0 Punkte (SD = 16,99). Werden diese VAS-Werte, mit denen zu Studienwoche 52 verglichen, so war ohne Prednison-Behandlung die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besser und ohne Avacopan-Behandlung die Bewertung schlechter.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen am mittleren Index-Wert betrug bei Patienten zur Baseline bei 50/50 Patienten der Prednison-Gruppe 0,79 Punkte (SD = 0,21) und bei 51/51 Patienten der Avacopan-Gruppe 0,77 Punkte (SD = 0,20). Nach 26 Wochen lag der Index-Wert bei 46/50 Patienten der Prednison-Gruppe bei 0,77 Punkte (SD = 0,22) und reduzierte sich somit leicht um -0,03 Punkte. In der Avacopan-Gruppe verbesserte sich der mittlere Index-Wert bei 48/51 Patienten um 0,02 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,22). Zu Woche 52 verringerte sich der durchschnittliche Index-Wert in der Prednison-Gruppe bei 45/50 Patienten mit einem AAV Rezidiv um -0,03 Punkte auf 0,75 Punkte (SD = 0,24) und stieg in der Avacopan-Gruppe bei 48/51 Patienten um 0,04 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,81 Punkte (SD = 0,20) an. In der Avacopan-Gruppe verbesserte sich hier der Index-Wert nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,08$) mehr als in der Prednison-Gruppe.

Während der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 reduzierte sich der mittlere Index-Wert bei 46/50 Patienten der Prednison-Gruppe um -0,02 Punkte im Vergleich zur Baseline auf

0,75 Punkte (SD = 0,21) und erhöhte sich bei 48/51 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,04 Punkte auf 0,81 Punkte (SD = 0,21). Somit ist der Index-Wert im Vergleich zu Woche 52 in beiden Behandlungsarmen auch ohne Studienmedikation stabil geblieben.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach AAV Status

Gemessen am VAS-Wert verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität in beiden Behandlungsarmen in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit neuer AAV Diagnose über die Zeit. Die VAS-Werte waren hier zwischen den Gruppen vergleichbar und es gab keine nennenswerten numerischen Unterschiede. Der Index-Wert verbesserte sich ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen über die Zeit. Zu Woche 52 war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Prednison-Gruppe 0,79 Punkte; Avacopan-Gruppe 0,81 Punkte; $p = 0,04$). Insgesamt konnte somit eine Überlegenheit in Bezug auf den Index-Wert der Avacopan-Gruppe bei Patienten mit neuer AAV-Diagnose festgestellt werden und somit ein positiver Effekt von Avacopan auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Anhand des VAS-Wertes wurde auch bei Patienten mit einem AAV Rezidiv deutlich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in beiden Behandlungsgruppen steigt. Die Behandlung mit Avacopan war der Prednison Behandlung numerisch überlegen und ist in Woche 52 nur knapp einem statistisch signifikanten Unterschied (Prednison-Gruppe 68,1 Punkte; Avacopan-Gruppe 78,7 Punkte; $p = 0,06$) entgangen. Der Index-Wert verschlechterte sich in der Prednison-Gruppe; er verbesserte sich hingegen in der Avacopan-Gruppe stetig über die Zeit. Auch beim Index-Wert ist der Unterschied zwischen den Gruppen zu Woche 52 nur knapp statistisch nicht-signifikant (Prednison-Gruppe 0,75 Punkte; Avacopan-Gruppe 0,81 Punkte; $p = 0,08$). Somit ist Behandlung mit Avacopan auch hier der Behandlung mit Prednison bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit AAV Rezidiv numerisch leicht überlegen.

Vergleicht man die Subgruppen nach AAV-Status, konnte bei den Patienten mit neuer AAV Diagnose ein statistisch signifikanter Vorteil der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe, gemessen am Index-Wert, gezeigt werden. Im Vergleich zu den Patienten mit einem AAV Rezidiv ist der numerische Unterschied nur knapp einer statistischen Signifikanz entgangen. Somit zeigen die Patienten mit neuer AAV Diagnose einen leichten Vorteil der Avacopan-Behandlung in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Patienten mit neuer AAV Diagnose stufen ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität unabhängig von der Studienmedikation eher schlechter ein, wenn sie nicht mehr behandelt wurden. Bei Patienten mit einem Rezidiv blieb der Index-Wert in der Nachbeobachtungsphase stabil. Ohne Prednison-Behandlung war der VAS-Wert besser und ohne Avacopan hingegen schlechter ausgefallen.

Subgruppen nach Krankheitsschwere der ADVOCATE-Studie**Subgruppe nach Nierenerkrankung**

Tabelle 4-179: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)		Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	132	-	134	-	130	-	134	-
MW	64,7	-	66,6	-	0,7801	-	0,7479	-
SD	22,27	-	18,75	-	0,22382	-	0,24670	-
SEM	1,94	-	1,62	-	0,01963	-	0,02131	-
Min	0	-	20	-	-0,018	-	-0,021	-
Median	70,0	-	70,0	-	0,8375	-	0,8280	-
Max	100	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	123	123	124	124	119	119	123	123
MW	71,6	6,7	75,6	9,3	0,7873	0,0039	0,7959	0,0493
SD	19,01	22,16	15,04	17,90	0,19993	0,20396	0,22894	0,24613
SEM	1,71	2,00	1,35	1,61	0,01833	0,01870	0,02064	0,02219
Min	5	-65	35	-35	0,068	-0,654	-0,423	-1,423
Median	75,0	5,0	76,5	10,0	0,8280	0,0000	0,8370	0,0000
Max	95	80	100	70	1,000	0,746	1,000	0,737

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)		Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	2,60				0,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,3122				0,1190			
Gepoolter SEM	2,5675				0,0290			
Hedges' g	0,1286				0,1999			
Hedges' g SEM	0,1274				0,1289			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1223; 0,3795				-0,0540; 0,4538			
52 Wochen								
n	119	119	121	121	118	118	121	121
MW	73,5	8,3	78,4	12,5	0,7927	0,0105	0,8034	0,0682
SD	20,54	23,82	15,28	19,50	0,19568	0,21274	0,20152	0,21847
SEM	1,88	2,18	1,39	1,77	0,01801	0,01958	0,01832	0,01986
Min	5	-70	35	-50	0,090	-0,845	0,144	-0,515
Median	80,0	10,0	80,0	10,0	0,8260	0,0000	0,8390	0,0220
Max	100	95	100	75	1,000	0,746	1,000	0,689
MW-Unterschied	4,20				0,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,1361				0,0396			
Gepoolter SEM	2,8081				0,0279			
Hedges' g	0,1928				0,2667			
Hedges' g SEM	0,1294				0,1300			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0621; 0,4477				0,0107; 0,5227			
60 Wochen^c								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)		Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	121	121	121	121	119	119	122	122
MW	73,9	9,1	76,3	10,4	0,7760	-0,0057	0,7884	0,0490
SD	19,85	22,31	18,38	21,25	0,21458	0,22351	0,20410	0,22417
SEM	1,80	2,03	1,67	1,93	0,01967	0,02049	0,01848	0,02030
Min	5	-65	5	-65	-0,197	-0,845	0,081	-0,467
Median	80,0	5,0	80,0	10,0	0,8170	0,0000	0,8370	0,0040
Max	100	95	100	75	1,000	0,706	1,000	0,677
MW-Unterschied	1,30				0,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,6430				0,0591			
Gepoolter SEM	2,8010				0,0288			
Hedges' g	0,0595				0,2436			
Hedges' g SEM	0,1286				0,1293			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1938; 0,3128				-0,0112; 0,4983			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie wurde über den Fragebogen EQ-5D-5L ermittelt und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

Im Folgenden sind die Subgruppen nach Nierenerkrankung dargestellt. Tabelle 4-179 beinhaltet die Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline.

Zur Baseline wurde bei Patienten mit Nierenerkrankung ein mittlerer VAS-Wert von 64,7 Punkten (SD = 22,27) bei 132/134 Patienten der Prednison-Gruppe und ein VAS-Wert von 66,6 Punkten (SD = 18,75) bei 134/134 Patienten der Avacopan-Gruppe erreicht. Im Vergleich zur Baseline erhöhte sich der durchschnittliche VAS-Wert zu Woche 26 bei 123/134 Patienten der Prednison-Gruppe um 6,7 Punkte auf 71,6 Punkte (SD = 19,01) und bei 124/134 Patienten der Avacopan-Gruppe sogar um 9,3 Punkte auf 75,6 Punkte (SD = 15,04). Zu Woche 52 stieg der Mittelwert weiter und erhöhte sich in der Prednison-Gruppe bei 119/134 Patienten um 8,3 Punkte auf 73,5 Punkte (SD = 20,54) und in der Avacopan-Gruppe bei 121/134 Patienten um 12,5 Punkte auf 78,4 Punkte (SD = 15,28). Der mittlere Anstieg des VAS-Wertes fiel in der Avacopan-Gruppe über die Studiendauer numerisch höher als in der Prednison-Gruppe aus, auch wenn der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant war.

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 nahm der mittlere VAS-Werte bei 121/134 Patienten mit Nierenerkrankung der Prednison-Gruppe um 9,1 Punkte im Vergleich auf 73,9 Punkte (SD = 19,85) und bei 121/134 Patienten der Avacopan-Gruppe um 10,4 Punkte auf 76,3 Punkte (SD = 18,38) zu. In der Prednison-Gruppe ist somit im Vergleich zu den Ergebnissen der Studienwoche 52 der VAS-Wert ohne die Vergabe der Studienmedikation stabil geblieben, während er ohne Avacopan-Behandlung niedriger ausfiel.

Der durchschnittliche Index-Wert lag zur Baseline bei 71/134 Patienten der Prednison-Gruppe bei 0,77 Punkten (SD = 0,21) und bei 134/134 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 0,77 Punkten (SD = 0,23). Danach erhöhte sich der Mittelwert zu Woche 26 bei 119/134 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,01 auf 0,79 Punkte (SD = 0,20) und in der Avacopan-Gruppe bei 123/134 Patienten um 0,05 Punkte auf 0,80 Punkte (SD = 0,23). Zu Woche 52 nahm der mittlere Index-Wert bei 118/134 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,01 Punkte auf 0,79 Punkte (SD = 0,21) und bei 121/134 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,07 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,80 Punkte (SD = 0,20) zu. Der Unterschied von 0,06 Punkten war hier zwischen den Gruppen statistisch signifikant ($p = 0,4$).

Ohne Prednison- und Avacopan-Behandlung zur Nachbeobachtungszeit in Woche 60 änderte sich der Mittelwert bei 119/134 Patienten der Prednison-Gruppe um -0,01 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,78 Punkte (SD = 0,21). Bei 122/134 Patienten der Avacopan-Gruppe stieg er um 0,05 Punkte auf 0,79 Punkte (SD = 0,20) weiter an. Hier wurde knapp ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,06$) zwischen den Gruppen verfehlt. Im Vergleich zu

Studienwoche fielen die Index-Werte in der Nachbeobachtungsphase in beiden Behandlungsarmen geringer aus.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-180: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)		Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	30	-	32	-	30	-	32	-
MW	57,3	-	62,4	-	0,7475	-	0,7680	-
SD	23,70	-	22,34	-	0,22473	-	0,18785	-
SEM	4,33	-	3,95	-	0,04103	-	0,03321	-
Min	20	-	12	-	0,099	-	0,122	-
Median	50,0	-	67,0	-	0,7955	-	0,8280	-
Max	100	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	27	27	29	29	27	27	29	29
MW	69,0	9,0	71,7	7,7	0,7597	0,0058	0,7579	-0,0162
SD	22,13	23,64	20,11	21,06	0,26746	0,16362	0,23374	0,24845
SEM	4,26	4,55	3,73	3,91	0,05147	0,03149	0,04340	0,04614
Min	25	-50	15	-30	-0,134	-0,500	0,066	-0,513
Median	75,0	6,0	75,0	5,0	0,8020	0,0000	0,8260	-0,0060
Max	100	45	100	58	1,000	0,344	1,000	0,788
MW-Unterschied	-1,30				-0,02			
MW-Unterschied p-Wert	0,8293				0,6953			
Gepoolter SEM	5,9992				0,0559			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)		Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	-0,0574				-0,1024			
Hedges' g SEM	0,2675				0,2676			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5937; 0,4789				-0,6389; 0,4341			
52 Wochen								
n	27	27	28	28	27	27	28	28
MW	71,6	12,0	79,0	15,9	0,7204	-0,0220	0,8341	0,0681
SD	19,43	19,05	15,99	19,50	0,26375	0,13106	0,17031	0,21057
SEM	3,74	3,67	3,02	3,69	0,05076	0,02522	0,03219	0,03979
Min	18	-20	48	-15	-0,157	-0,388	0,206	-0,310
Median	75,0	15,0	80,0	10,0	0,7960	0,0000	0,8300	0,0000
Max	100	50	100	63	1,000	0,216	1,000	0,788
MW-Unterschied	3,90				0,09			
MW-Unterschied p-Wert	0,4569				0,0612			
Gepoolter SEM	5,2043				0,0471			
Hedges' g	0,1992				0,5044			
Hedges' g SEM	0,2704				0,2740			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3432; 0,7415				-0,0451; 1,0539			
60 Wochen^c								
n	26	26	28	28	26	26	28	28
MW	73,5	15,4	78,5	15,4	0,7631	0,0240	0,8356	0,0696
SD	20,39	20,88	17,13	22,62	0,22788	0,13766	0,17555	0,19779

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)		Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	4,00	4,09	3,24	4,28	0,04469	0,02700	0,03318	0,03738
Min	22	-20	40	-25	0,078	-0,339	0,206	-0,310
Median	77,5	10,0	80,0	7,5	0,8190	0,0000	0,8600	0,0260
Max	100	60	100	78	1,000	0,351	1,000	0,878
MW-Unterschied	0,00				0,05			
MW-Unterschied p-Wert	1,0000				0,3273			
Gepoolter SEM	5,9200				0,0461			
Hedges' g	0,0000				0,2620			
Hedges' g SEM	0,2724				0,2735			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5465; 0,5465				-0,2869; 0,8108			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; Ki: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie wurde über den Fragebogen EQ-5D-5L ermittelt und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

Tabelle 4-180 zeigt eine Gesamtschau der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline.

Bei Patienten ohne Nierenerkrankung wurde ein durchschnittlicher Baseline-VAS-Wert von 57,3 Punkten (SD = 23,70) bei 30/30 Patienten der Prednison-Gruppe und von 62,4 Punkten (SD = 22,34) bei 32/32 Patienten der Avacopan-Gruppe dokumentiert. Im Vergleich zur Baseline erhöhte sich der VAS-Wert zu Woche 26 bei 27/30 Patienten der Prednison-Gruppe um 9,0 Punkte auf 69,0 Punkte (SD = 22,13) und bei 29/32 Patienten der Avacopan-Gruppe um 7,7 Punkte auf 71,7 Punkte (SD = 10,11). Zu Woche 52 stieg der VAS-Wert im Vergleich zur Baseline durchschnittlich in der Prednison-Gruppe bei 27/30 Patienten um 12,0 Punkte auf 71,6 Punkte (SD = 19,43) und in der Avacopan-Gruppe bei 28/32 Patienten um 15,9 Punkte auf 79,0 Punkte (SD = 15,99). Der Anstieg des VAS-Wertes von mehr als 15 Punkten im Vergleich zur Baseline zeigt in der Avacopan-Gruppe eine klinische relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an.

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 ohne Prednison- und Avacopan-Medikation nahm der VAS-Wert bei den Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline weiter zu und änderte sich bei 26/30 Patienten der Prednison-Gruppe um 15,4 Punkte auf 73,5 Punkte (SD = 20,39) und bei 28/32 Patienten der Avacopan-Gruppe um 15,4 Punkte auf 78,5 Punkte (SD = 17,13). Somit bewerteten Patienten der Prednison-Gruppe ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Prednison-Behandlung besser als zu Studienwoche 52, während in der Avacopan-Gruppe der Wert stabil geblieben war. Somit wurde in beiden Behandlungsarmen bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline zu Woche 60 eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Baseline erreicht.

Zur Baseline betrug der mittlere Index-Wert bei 30/30 Patienten ohne Nierenerkrankung der Prednison-Gruppe 0,75 Punkte (SD = 0,23) und bei 32/32 Patienten der Avacopan-Gruppe 0,77 Punkte (SD = 0,19). Zu Woche 26 erhöhte sich der Mittelwert im Schnitt geringfügig bei 27/30 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,01 im Vergleich zur Baseline auf 0,76 Punkte (SD = 0,27). In der Avacopan-Gruppe verringerte sich dieser im Schnitt bei 29/32 Patienten leicht um -0,02 Punkte auf 0,76 Punkte (SD = 0,19). Zu Woche 52 kehrte sich das Bild und der mittlere Index-Wert reduzierte sich durchschnittlich in der Prednison-Gruppe bei 27/30 Patienten um -0,02 Punkte auf 0,72 Punkte (SD = 0,26) und erhöhte sich in der Avacopan-Gruppe bei 28/32 Patienten um 0,07 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,83 Punkte (SD = 0,17). Der Unterschied von 0,09 Punkten verfehlte hier mit einem p-Wert von 0,06 nur knapp eine statistische Signifikanz.

Zu Woche 60 ohne Prednison- und Avacopan-Behandlung nahm der Index-Wert in beiden Behandlungsarmen wieder zu. Bei 26/30 Patienten der Prednison-Gruppe stieg der Index-Wert im Vergleich zur Baseline um 0,02 Punkte auf 0,76 Punkte (SD = 0,23) und bei 28/32 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,07 Punkte auf 0,84 Punkte (SD = 0,18). Werden diese Ergebnisse, mit denen zu Studienwoche 52 verglichen, so war der Index-Wert bei Patienten ohne Nierenerkrankung zu Baseline höher, wenn sie nicht mehr mit Prednison behandelt wurden, und wiederum niedriger, wenn die Avacopan-Behandlung abgesetzt wurde.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Nierenerkrankung

In der Subgruppe der Patienten mit Nierenerkrankung verbesserte sich der VAS-Wert in beiden Behandlungsarmen und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Im Vergleich war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe numerisch etwas überlegen. Zu Woche 52 beispielsweise lag der VAS-Wert bei 119/134 Patienten der Prednison-Gruppe bei 73,5 Punkten und bei 121/134 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 78,4 Punkten. Das entsprach einem mittleren Unterschied von 4,20 Punkten. Beim Index-Wert war der Behandlungsunterschied zu Woche 52 zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,04$). Ein weiteres Indiz der Überlegenheit von Avacopan war, dass sich der mittlere der Index-Wert der Prednison-Gruppe im Vergleich zur Baseline zu Woche 60 sogar reduzierte, wo hingegen sich der Index-Wert der Avacopan behandelten Patienten stetig über die Zeit erhöhte. Zu diesem Zeitpunkt wurde knapp eine statistische Signifikanz zugunsten Avacopans verfehlt ($p = 0,06$). Zusammenfassend kann Avacopan somit ein positiver Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Nierenerkrankung zugeschrieben werden.

Bei Patienten ohne Nierenerkrankung stieg der VAS-Wert in beiden Behandlungsarmen stetig über die Zeit und somit auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Insgesamt waren keine nennenswerten numerischen Unterschiede des VAS-Wertes zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen. Beim Index-Wert der Patienten ohne Nierenerkrankung war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe numerisch leicht überlegen. Zu Woche 52 wurde dann nur knapp ein statistisch signifikanter Unterschied (Prednison-Gruppe 0,72 Punkte; Avacopan-Gruppe 0,83 Punkte; $p = 0,06$) zugunsten Avacopans verfehlt. Allerdings wurde in beiden Behandlungsarmen bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen am durchschnittlichen VAS-Wert, im Vergleich zur Baseline erzielt: in der Prednison-Gruppe in der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 (durchschnittliche absolute Änderung von 15,4 Punkten (SD = 20,88) und in der Avacopan-Gruppe bereits zu Studienwoche 52 (durchschnittliche absolute Änderung von 15,9 Punkten (SD = 19,5) sowie zu Woche 60 (durchschnittliche absolute Änderung von 15,4 Punkten (SD = 22,62)). Somit war die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe besser bewertet worden.

Unabhängig davon, ob eine Nierenerkrankung bei den Patienten vorlag oder nicht, wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Nachbeobachtungsphase ohne Avacopan-Behandlung schlechter bewertet als noch zu Studienwoche 52. Lag eine Nierenerkrankung zur Baseline vor, blieb ohne Prednison-Behandlung der VAS-Wert stabil und der Index-Wert nahm

ab. Patienten ohne Nierenerkrankung wiederum stuften ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Nachbeobachtungsphase besser ein.

Allgemeine Subgruppen der ADVOCATE-Studie**Subgruppen nach Geschlecht**

Tabelle 4-181: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Männliche Patienten

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)		Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	87	-	98	-	86	-	98	-
MW	66,1	-	66,9	-	0,8039	-	0,7721	-
SD	21,42	-	19,31	-	0,20029	-	0,22675	-
SEM	2,30	-	1,95	-	0,02160	-	0,02290	-
Min	20	-	12	-	-0,004	-	0,030	-
Median	70,0	-	70,0	-	0,8405	-	0,8370	-
Max	100	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	83	83	91	91	80	80	90	90
MW	73,9	7,0	76,2	9,2	0,8164	0,0044	0,7985	0,0238
SD	17,79	17,21	16,03	18,60	0,19984	0,15063	0,24765	0,25613
SEM	1,95	1,89	1,68	1,95	0,02234	0,01684	0,02610	0,02700
Min	10	-55	15	-35	-0,134	-0,494	-0,423	-1,423
Median	80,0	5,0	80,0	8,0	0,8535	0,0000	0,8590	0,0000
Max	97	60	100	70	1,000	0,408	1,000	0,788

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)		Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	2,20				0,02			
MW-Unterschied p-Wert	0,4190				0,5429			
Gepoolter SEM	2,7156				0,0318			
Hedges' g	0,1220				0,0906			
Hedges' g SEM	0,1519				0,1537			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1779; 0,4219				-0,2129; 0,3941			
52 Wochen								
n	79	79	89	89	78	78	89	89
MW	74,9	8,0	78,9	12,1	0,7923	-0,0094	0,8209	0,0554
SD	18,72	19,15	14,15	19,61	0,23122	0,18741	0,18633	0,20835
SEM	2,11	2,15	1,50	2,08	0,02618	0,02122	0,01975	0,02208
Min	18	-70	50	-50	-0,157	-0,845	0,206	-0,515
Median	80,0	7,0	80,0	10,0	0,8280	0,0000	0,8590	0,0010
Max	99	60	100	75	1,000	0,560	1,000	0,788
MW-Unterschied	4,10				0,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,1724				0,0358			
Gepoolter SEM	2,9915				0,0306			
Hedges' g	0,2106				0,3244			
Hedges' g SEM	0,1550				0,1561			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0955; 0,5166				0,0162; 0,6327			
60 Wochen^c								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)		Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	80	80	90	90	79	79	90	90
MW	76,3	10,1	76,7	10,2	0,7908	-0,0056	0,8071	0,0407
SD	17,11	18,84	18,71	22,81	0,22206	0,20069	0,17590	0,20318
SEM	1,91	2,11	1,97	2,40	0,02498	0,02258	0,01854	0,02142
Min	22	-55	5	-65	-0,197	-0,845	0,206	-0,310
Median	80,0	5,0	80,0	10,0	0,8370	0,0000	0,8370	0,0000
Max	100	60	100	78	1,000	0,466	1,000	0,878
MW-Unterschied	0,10				0,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,9751				0,1387			
Gepoolter SEM	3,1956				0,0311			
Hedges' g	0,0047				0,2281			
Hedges' g SEM	0,1537				0,1547			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2986; 0,3081				-0,0772; 0,5335			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie zu ermitteln, wurde der Fragebogen EQ-5D-5L herangezogen und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

Im Folgenden sind die Subgruppen nach Geschlecht beschrieben. In Tabelle 4-181 ist die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei männlichen Patienten zusammengefasst.

Zur Baseline betrug der mittlere VAS-Wert bei 87/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe 66,1 Punkte (SD = 21,42) und bei 98/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe 66,9 Punkte (SD = 19,31). Nach 26 Wochen erhöhte sich dieser Mittelwert bei 83/88 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 7,0 Punkte auf 73,9 Punkte (SD = 17,79) und bei 91/98 Patienten der Avacopan-Gruppe um 9,2 Punkte auf 76,2 Punkte (SD = 16,03). Zu Woche 52 stieg der VAS-Wert im Vergleich zur Baseline in beiden Behandlungsarmen erneut, und zwar bei 79/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe um 8,0 Punkte auf 74,9 Punkte (SD = 18,72) und bei 89/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe um 12,1 Punkte auf 78,9 Punkte (SD = 14,15). Somit fiel die Zunahme des VAS-Wertes bei männlichen Patienten im Schnitt im Vergleich zur Baseline unter der Behandlung mit Avacopan höher aus als unter der Behandlung mit Prednison.

Zur Nachbeobachtungszeit in Woche 60 ohne Avacopan- oder Prednison-Behandlung wurde bei 80/88 Patienten der Prednison-Gruppe eine durchschnittliche VAS-Wert Erhöhung im Vergleich zur Baseline um 10,1 Punkte auf 76,3 Punkte (SD = 17,11) und bei 90/98 Patienten der Avacopan-Gruppe um 10,2 Punkte auf 76,7 Punkte (SD = 18,71) ermittelt. Im Vergleich zu Studienwoche 52 ist somit die Bewertung des VAS-Wertes in der Prednison-Gruppe angestiegen und in der Avacopan-Gruppe stabil geblieben.

Der durchschnittliche Index-Wert lag zur Baseline bei 86/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe bei 0,80 Punkten (SD = 0,20) und bei 98/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe bei 0,77 Punkten (SD = 0,23). Nach 26 Wochen erhöhte sich der mittlere Index-Wert bei 80/88 Patienten der Prednison-Gruppe leicht um 0,004 Punkte auf 0,82 Punkte (SD = 0,20) und bei 90/98 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,02 Punkte auf 0,80 Punkte (SD = 0,25). Zu Woche 52 nahm der Mittelwert im Vergleich zur Baseline bei 78/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe um -0,01 Punkte geringfügig auf 0,79 Punkte (SD = 0,23) ab und bei 89/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,06 Punkte auf 0,82 Punkte (SD = 0,19) zu. Der Behandlungsunterschied von 0,06 Punkten war zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,04$).

Eine weitere leichte Verringerung des Index-Wertes in der Prednison-Gruppe wurde dann zu Woche 60, der Nachbeobachtungszeit bei 79/88 Patienten um durchschnittlich -0,01 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,79 Punkte (SD = 0,22) dokumentiert. Bei 90/98 Patienten der Avacopan-Gruppe erhöhte sich der Mittelwert um 0,04 Punkte auf 0,81 Punkte (SD = 0,18).

Somit fiel der Index-Wert in beiden Behandlungsarmen geringer aus, wenn in der Nachbeobachtungsphase die Studienmedikation nicht mehr verabreicht wurde.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-182: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Weibliche Patienten

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)		Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	75	-	68	-	74	-	68	-
MW	60,1	-	64,1	-	0,7392	-	0,7226	-
SD	23,73	-	19,77	-	0,24485	-	0,24777	-
SEM	2,74	-	2,40	-	0,02846	-	0,03005	-
Min	0	-	25	-	-0,018	-	-0,021	-
Median	60,0	-	65,0	-	0,8180	-	0,8110	-
Max	100	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	67	67	62	62	66	66	62	62
MW	67,7	7,3	72,9	8,7	0,7407	0,0040	0,7742	0,0556
SD	21,17	27,60	16,19	18,44	0,22296	0,24218	0,20154	0,23413
SEM	2,59	3,37	2,06	2,34	0,02744	0,02981	0,02560	0,02973
Min	5	-65	35	-30	0,068	-0,654	-0,095	-0,513
Median	75,0	5,0	72,5	5,0	0,7865	0,0000	0,7905	0,0110
Max	100	80	100	60	1,000	0,746	1,000	0,737
MW-Unterschied	1,40				0,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,7335				0,2226			
Gepoolter SEM	4,1027				0,0421			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)		Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,0589				0,2152			
Hedges' g SEM	0,1763				0,1774			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2899; 0,4077				-0,1358; 0,5663			
52 Wochen								
n	67	67	60	60	67	67	60	60
MW	71,1	10,2	78,0	14,7	0,7641	0,0206	0,7917	0,0872
SD	21,96	26,94	17,10	19,35	0,18497	0,21420	0,20959	0,22805
SEM	2,68	3,29	2,21	2,50	0,02260	0,02617	0,02706	0,02944
Min	5	-65	35	-20	0,173	-0,388	0,144	-0,399
Median	80,0	10,0	80,0	10,0	0,7960	0,0000	0,8280	0,0115
Max	100	95	100	65	1,000	0,746	1,000	0,689
MW-Unterschied	4,50				0,07			
MW-Unterschied p-Wert	0,2782				0,0934			
Gepoolter SEM	4,1321				0,0394			
Hedges' g	0,1890				0,2998			
Hedges' g SEM	0,1781				0,1787			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1635; 0,5416				-0,0540; 0,6535			
60 Wochen^c								
n	67	67	59	59	66	66	60	60
MW	70,8	10,4	76,8	13,1	0,7532	0,0058	0,7825	0,0711
SD	22,52	25,65	17,33	19,46	0,20896	0,22332	0,23098	0,24144

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)		Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,75	3,13	2,26	2,53	0,02572	0,02749	0,02982	0,03117
Min	5	-65	25	-25	0,159	-0,441	0,081	-0,467
Median	75,0	10,0	80,0	10,0	0,7780	-0,0150	0,8370	0,0420
Max	100	95	100	60	1,000	0,706	1,000	0,677
MW-Unterschied	2,70				0,07			
MW-Unterschied p-Wert	0,5036				0,1187			
Gepoolter SEM	4,0246				0,0416			
Hedges' g	0,1170				0,2796			
Hedges' g SEM	0,1787				0,1792			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2367; 0,4707				-0,0752; 0,6344			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie wurde über den Fragebogen EQ-5D-5L ermittelt und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

Tabelle 4-182 zeigt die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei weiblichen Patienten.

Der Mittelwert des VAS-Wertes betrug zur Baseline bei 75/76 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe 60,1 Punkte (SD = 23,73) und bei 68/68 Patienten der Avacopan-Gruppe 64,1 Punkte (SD = 19,77). Zu Woche 26 erhöhte sich der Mittelwert im Vergleich zur Baseline bei 67/76 Patienten der Prednison-Gruppe um 7,3 Punkte auf 67,7 Punkte (SD = 21,17) und bei 62/68 Patienten der Avacopan-Gruppe um 8,7 Punkte auf 72,9 Punkte (SD = 16,19). In Woche 52 stieg der mittlere VAS-Wert in beiden Behandlungsarmen der weiblichen Patienten weiter an. In der Prednison-Gruppe betrug der Anstieg bei 67/76 Patienten 10,2 Punkte im Vergleich zur Baseline und erreichte durchschnittlich 71,1 Punkte (SD = 21,96). In der Avacopan-Gruppe wurde bei 60/68 Patienten sogar ein Anstieg um mittlere 14,7 Punkte auf 78,0 Punkte (SD = 17,10) gemessen.

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungsphase ohne Avacopan- oder Prednison-Medikation stieg der VAS-Wert bei 67/76 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe um 10,4 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 70,8 Punkte (SD = 22,52) und bei 59/68 Patienten der Avacopan-Gruppe weiter um 13,1 Punkte auf 76,8 Punkte (SD = 17,33) an. In beiden Behandlungsarmen bewerteten weibliche Patienten im Vergleich zu Studienwoche 52 ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität schlechter, wenn sie nicht mehr ihre Studienmedikation erhielten.

Der mittlere Index-Wert wurde zur Baseline bei 74/76 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe mit 0,74 Punkten (SD = 0,24) und bei 68/68 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 0,72 Punkten (SD = 0,25) gemessen. Danach verbesserte sich Index-Wert nach 26 Wochen bei 66/76 Patienten der Prednison-Gruppe leicht um 0,004 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,74 Punkte (SD = 0,22) und in der Avacopan-Gruppe bei 62/68 weiblichen Patienten um 0,06 Punkte auf 0,77 Punkte (SD = 0,20). Zu Woche 52 nahm der durchschnittliche Index-Wert bei 67/76 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe um 0,02 Punkte auf 0,76 Punkte (SD = 0,18) und bei 60/68 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,09 Punkte auf 0,79 Punkte (SD = 0,21) weiter zu.

Während der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 änderte sich in der Prednison-Gruppe der Index-Wert bei 66/76 Patienten geringfügig um 0,006 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,75 Punkte (SD = 0,21) und bei 60/68 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,07 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,23). Zur Nachbeobachtungszeit war der Behandlungsunterschied von 0,07 Punkten nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,09$). Im Vergleich zu Studienwoche 52 nahm in beiden Behandlungsarmen der Index-Wert im Schnitt bei weiblichen Patienten ab, wenn sie nicht mehr ihre Studienmedikation erhielten.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Geschlecht

Insgesamt erhöhte sich der VAS-Wert und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den männlichen Patienten in beiden Behandlungsarmen über die Zeit. In der Avacopan-Gruppe wurde im Vergleich zur Prednison-Gruppe numerisch stets ein höherer VAS-Wert erhoben. In Woche 52 lag der mittlere Unterschied des VAS-Wertes zwischen den Gruppen beispielsweise bei 4,1 Punkten (79/88 Patienten der Prednison-Gruppe 74,9 Punkte; 89/98 Patienten der Avacopan-Gruppe 78,9 Punkte). Neben dem VAS-Wert wurde auch der Index-Wert dokumentiert. Dieser stieg fortwährend in der Avacopan-Gruppe an. In der Prednison-Gruppe reduzierte sich der Index-Wert ab Woche 52 bis hin zu Woche 60 leicht. Zu Woche 52 erreichten die Patienten der Avacopan-Gruppe einen statistisch signifikant höheren mittleren Index-Wert (78/88 Patienten der Prednison-Gruppe 0,79 Punkte; 89/98 Patienten der Avacopan-Gruppe 0,82 Punkte; $p = 0,04$). Somit hat die Behandlung mit Avacopan einen positiveren Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Behandlung mit Prednison in der Subgruppe der männlichen Patienten.

Gemessen am VAS-Wert verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei weiblichen Patienten in beiden Behandlungsarmen über die Zeit. Numerisch war die Avacopan-Gruppe auch hier der Prednison-Gruppe überlegen. Zur Woche 52 wurde zum Beispiel ein Unterschied von 4,5 Punkten ermittelt (67/76 Patienten der Prednison-Gruppe 0,76 Punkte; 60/68 Patienten der Avacopan-Gruppe 0,79 Punkte). Der Index-Wert verbesserte sich ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen. Jedoch in der Prednison-Gruppe nur leicht, sodass auch hier die Avacopan-Gruppe im Vergleich numerisch überlegen war. Insgesamt konnte somit eine numerische Überlegenheit der Avacopan-Gruppe bei weiblichen Patienten festgestellt werden und auch hier wurde ein positiver Effekt von Avacopan auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich.

Insgesamt wurde in beiden Subgruppen nach Geschlecht eine Überlegenheit der Avacopan-Behandlung im Vergleich zu Prednison gezeigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war bei den männlichen Patienten zu Woche 52 des Index-Wertes statistisch signifikant. In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Subgruppe nach Geschlecht tendenziell eher schlechter bewertet als noch zu Studienwoche 52.

Subgruppen nach Region

Tabelle 4-183: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)		Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	122	-	109	-	120	-	109	-
MW	63,2	-	62,7	-	0,7889	-	0,7362	-
SD	22,11	-	19,32	-	0,20958	-	0,24516	-
SEM	2,00	-	1,85	-	0,01913	-	0,02348	-
Min	10	-	12	-	-0,004	-	0,014	-
Median	70,0	-	60,0	-	0,8370	-	0,8280	-
Max	95	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	112	112	100	100	108	108	99	99
MW	70,6	6,5	72,4	10,0	0,7860	-0,0085	0,7708	0,0352
SD	19,36	21,02	16,26	18,41	0,21379	0,17948	0,24286	0,27279
SEM	1,83	1,99	1,63	1,84	0,02057	0,01727	0,02441	0,02742
Min	10	-55	15	-35	-0,134	-0,654	-0,423	-1,423
Median	75,0	5,0	72,5	10,0	0,8290	0,0000	0,8280	0,0000
Max	97	60	100	70	1,000	0,408	1,000	0,788
MW-Unterschied	3,50				0,04			
MW-Unterschied p-Wert	0,1980				0,1790			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)		Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	2,7103				0,0324			
Hedges' g	0,1757				0,1902			
Hedges' g SEM	0,1378				0,1395			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0961; 0,4474				-0,0847; 0,4652			
52 Wochen								
n	107	107	99	99	106	106	99	99
MW	72,8	8,8	76,4	14,2	0,7844	-0,0007	0,7932	0,0735
SD	20,57	21,27	15,49	20,03	0,23033	0,19503	0,20775	0,23989
SEM	1,99	2,06	1,56	2,01	0,02237	0,01894	0,02088	0,02411
Min	18	-70	35	-50	-0,157	-0,845	0,144	-0,515
Median	80,0	10,0	80,0	15,0	0,8280	0,0000	0,8370	0,0350
Max	100	65	100	75	1,000	0,560	1,000	0,788
MW-Unterschied	5,40				0,07			
MW-Unterschied p-Wert	0,0621				0,0164			
Gepoolter SEM	2,8781				0,0307			
Hedges' g	0,2600				0,3394			
Hedges' g SEM	0,1400				0,1408			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0161; 0,5361				0,0618; 0,6169			
60 Wochen^c								
n	109	109	99	99	107	107	100	100
MW	73,2	9,5	74,4	12,2	0,7692	-0,0155	0,7849	0,0599

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)		Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	19,44	20,14	18,13	21,79	0,23343	0,21062	0,20554	0,23964
SEM	1,86	1,93	1,82	2,19	0,02257	0,02036	0,02055	0,02396
Min	20	-55	5	-65	-0,197	-0,845	0,081	-0,467
Median	80,0	5,0	80,0	10,0	0,8180	0,0000	0,8370	0,0440
Max	100	65	100	78	1,000	0,493	1,000	0,878
MW-Unterschied	2,70				0,08			
MW-Unterschied p-Wert	0,3561				0,0174			
Gepoolter SEM	2,9191				0,0314			
Hedges' g	0,1284				0,3338			
Hedges' g SEM	0,1390				0,1401			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1456; 0,4024				0,0576; 0,6099			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie wurde über den Fragebogen EQ-5D-5L ermittelt und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtmöglichsten Gesundheitszustand.

In den folgenden Tabellen sind die Subgruppen nach Region dargestellt. Tabelle 4-183 zeigt in einer Gesamtschau die Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten aus Europa.

Der mittlere VAS-Wert wurde zur Baseline bei Patienten aus Europa bei 122/123 Patienten der Prednison-Gruppe mit 63,2 Punkten (SD = 22,11) und bei 109/109 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 62,7 Punkte (SD = 19,32) dokumentiert. Der Mittelwert stieg im Vergleich zur Baseline zu Woche 26 bei 112/123 Patienten aus Europa der Prednison-Gruppe um 6,5 Punkte auf 70,6 Punkte (SD = 19,36). Bei 100/109 Patienten der Avacopan-Gruppe war der Anstieg größer und betrug im Schnitt 10,0 Punkte, sodass 72,4 Punkte (SD = 16,26) zu Woche 26 vorlagen. Zu Woche 52 erhöhte sich der durchschnittliche VAS-Wert im Vergleich zur Baseline bei 107/123 Patienten der Prednison-Gruppe um 8,8 Punkte auf mittlere 72,8 Punkte (SD = 20,57) und in der Avacopan-Gruppe bei 99/109 Patienten um 14,2 Punkte auf 76,4 Punkte (SD = 15,49). Der Behandlungsunterschied zugunsten von Avacopan von 5,40 Punkten war hier zwischen den Gruppen verfehlte knapp statistische Signifikanz ($p = 0,06$).

Ohne Avacopan- oder Prednison-Behandlung konnte zu Woche 60 eine weitere leichte Erhöhung des mittleren VAS-Wertes bei europäischen Patienten verzeichnet werden. Bei 109/123 Patienten der Prednison-Gruppe steigerte sich der Mittelwert um 9,5 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 73,2 Punkte (SD = 19,44). Bei 99/109 Patienten der Avacopan-Gruppe wurde im Vergleich zur Baseline ein Anstieg von 12,2 Punkte auf 74,4 Punkte (SD = 18,13) erreicht. Im Vergleich zu Woche 52 war VAS-Wert ohne Avacopan-Behandlung leicht gesunken und ohne Prednison-Behandlung leicht gestiegen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen am mittleren Index-Wert betrug bei den europäischen Patienten zur Baseline bei 120/123 Patienten der Prednison-Gruppe 0,79 Punkte (SD = 0,21) und bei 109/109 Patienten der Avacopan-Gruppe 0,74 Punkte (SD = 0,25). Danach verschlechterte sich der Mittelwert im Vergleich zur Baseline leicht in der Prednison-Gruppe und verbesserte sich stetig in der Avacopan-Gruppe. Nach 26 Wochen lag der Index-Wert bei 108/123 Patienten der Prednison-Gruppe bei 0,79 Punkten (SD = 0,21) und sank somit im Schnitt um -0,01 Punkte. In der Avacopan-Gruppe verbesserte sich der Mittelwert geringfügig bei 99/109 europäischen Patienten um 0,04 Punkte auf 0,77 Punkte (SD = 0,24). Zu Woche 52 änderte sich der durchschnittliche Index-Wert in der Prednison-Gruppe bei 106/123 europäischen Patienten um -0,001 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,23) und stieg in der Avacopan-Gruppe bei 99/109 Patienten leicht um 0,07 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,79 Punkte (SD = 0,21). In der Avacopan-Gruppe verbesserte sich hier der Index-Wert statistisch signifikant ($p = 0,02$) im Vergleich zur Prednison-Gruppe.

Während der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 reduzierte sich der mittlere Index-Wert bei 107/123 Patienten der Prednison-Gruppe um -0,02 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,77 Punkte (SD = 0,23) und erhöhte sich bei 100/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,06 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,21). Im Vergleich zu Studienwoche 52 fiel der mittlere Index-Wert in beiden Behandlungsarmen geringer aus, wenn nicht mehr mit Prednison oder Avacopan behandelt wurde.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-184: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)		Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	127	-	121	-	125	-	121	-
MW	63,3	-	63,6	-	0,7900	-	0,7341	-
SD	21,93	-	19,58	-	0,20571	-	0,25308	-
SEM	1,95	-	1,78	-	0,01840	-	0,02301	-
Min	10	-	12	-	-0,004	-	-0,021	-
Median	70,0	-	60,0	-	0,8370	-	0,8280	-
Max	95	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	116	116	110	110	112	112	109	109
MW	70,7	6,7	73,2	10,0	0,7847	-0,0098	0,7702	0,0388
SD	19,26	20,90	16,07	18,61	0,21252	0,17873	0,24934	0,27598
SEM	1,79	1,94	1,53	1,77	0,02008	0,01689	0,02388	0,02643
Min	10	-55	15	-35	-0,134	-0,654	-0,423	-1,423
Median	75,0	5,0	75,0	10,0	0,8280	0,0000	0,8280	0,0000
Max	97	60	100	70	1,000	0,408	1,000	0,788
MW-Unterschied	3,30				0,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,2102				0,1227			
Gepoolter SEM	2,6261				0,0314			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)		Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,1662				0,2089			
Hedges' g SEM	0,1333				0,1349			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0966; 0,4289				-0,0570; 0,4748			
52 Wochen								
n	112	112	109	109	111	111	109	109
MW	72,7	8,5	77,4	14,4	0,7828	-0,0037	0,7915	0,0747
SD	20,37	21,35	15,34	20,19	0,22862	0,19413	0,21028	0,23989
SEM	1,92	2,02	1,47	1,93	0,02170	0,01843	0,02014	0,02298
Min	18	-70	35	-50	-0,157	-0,845	0,144	-0,515
Median	80,0	8,5	80,0	12,0	0,8280	0,0000	0,8370	0,0300
Max	100	65	100	75	1,000	0,560	1,000	0,788
MW-Unterschied	5,90				0,08			
MW-Unterschied p-Wert	0,0358				0,0084			
Gepoolter SEM	2,7938				0,0295			
Hedges' g	0,2829				0,3583			
Hedges' g SEM	0,1352				0,1359			
Hedges' g 95 %-KI	0,0164; 0,5494				0,0904; 0,6262			
60 Wochen^c								
n	114	114	109	109	112	112	110	110
MW	73,3	9,4	75,5	12,5	0,7670	-0,0190	0,7838	0,0622
SD	19,21	20,28	18,40	22,07	0,22966	0,20742	0,21170	0,24011

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)		Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	1,80	1,90	1,76	2,11	0,02170	0,01960	0,02018	0,02289
Min	20	-55	5	-65	-0,197	-0,845	0,081	-0,467
Median	80,0	5,0	80,0	10,0	0,8175	-0,0020	0,8370	0,0420
Max	100	65	100	78	1,000	0,493	1,000	0,878
MW-Unterschied	3,10				0,08			
MW-Unterschied p-Wert	0,2761				0,0076			
Gepoolter SEM	2,8394				0,0301			
Hedges' g	0,1460				0,3609			
Hedges' g SEM	0,1341				0,1353			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1183; 0,4104				0,0942; 0,6276			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie wurde über den Fragebogen EQ-5D-5L ermittelt und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

Tabelle 4-184 beinhaltet die Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan.

Zur Baseline wurde bei Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan ein mittlerer VAS-Wert von 63,3 Punkten (SD = 21,93) bei 127/129 Patienten der Prednison-Gruppe und ein VAS-Wert von 63,6 Punkten (SD = 21,93) bei 121/121 Patienten der Avacopan-Gruppe erreicht. Im Vergleich zur Baseline erhöhte sich zu Woche 26 der durchschnittliche VAS-Wert bei 116/129 Patienten der Prednison-Gruppe um 6,7 Punkte auf 70,7 Punkte (SD = 19,26) und bei 110/121 Patienten der Avacopan-Gruppe um 10,0 Punkte auf 73,2 Punkte (SD = 16,07). Zu Woche 52 stieg der Mittelwert weiter und erhöhte sich in der Prednison-Gruppe bei 112/129 Patienten geringfügig um 8,5 Punkte auf 72,7 Punkte (SD = 20,37) und in der Avacopan-Gruppe bei 109/121 Patienten um 14,4 Punkte auf 77,4 Punkte (SD = 15,34). Insgesamt war über die Studiendauer der VAS-Wert im Vergleich zur Baseline unter Behandlung mit Avacopan höher ausgefallen als unter der Behandlung mit Prednison. Zu Studienwoche 52 war die Behandlungsdifferenz im Mittel mit 5,90 Punkten statistisch signifikant ($p = 0,04$) höher in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe.

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 nahm der mittlere VAS-Werte bei 114/129 Patienten aus dieser Region der Prednison-Gruppe um 9,4 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 73,3 Punkte (SD = 19,21) und bei 109/121 Patienten der Avacopan-Gruppe um 12,5 Punkte auf 76,3 Punkte (SD = 18,38) zu. Im Vergleich zu Studienwoche 52 war somit der mittlere VAS-Wert bei Patienten, die nicht mehr mit Prednison behandelt wurden, angestiegen. In der Avacopan-Gruppe wiederum war eine Abnahme des durchschnittlichen VAS-Wertes ohne Avacopan-Behandlung in der Nachbeobachtungsphase eingetreten.

Der durchschnittliche Index-Wert lag zur Baseline bei 125/129 Patienten der Prednison-Gruppe bei 0,79 Punkten (SD = 0,21) und bei 121/121 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 0,73 Punkten (SD = 0,25). Danach änderte sich der Mittelwert zu Woche 26 bei 112/129 Patienten der Prednison-Gruppe um -0,01 auf 0,78 Punkte (SD = 0,21) und in der Avacopan-Gruppe stieg der Mittelwert im Schnitt bei 109/121 Patienten um 0,04 Punkte geringfügig auf 0,77 Punkte (SD = 0,25). Zu Woche 52 nahm der mittlere Index-Wert bei 111/129 Patienten der Prednison-Gruppe leicht um -0,003 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,23) ab und bei 109/121 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,07 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,79 Punkte (SD = 0,21) zu. Der Unterschied von 0,08 Punkten war hier zwischen den Gruppen statistisch signifikant ($p = 0,01$).

Ohne Prednison- und Avacopan-Behandlung in der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 reduzierte sich der Mittelwert bei 112/129 Patienten der Prednison-Gruppe um -0,02 Punkte im

Vergleich zur Baseline auf 0,77 Punkte (SD = 0,23) und stieg bei 110/121 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,06 Punkte auf 0,78 Punkte (SD = 0,21) weiter an. Hier war der Unterschied mit 0,08 Punkten zwischen der Avacopan- und Prednison-Gruppe ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,01$). Im Vergleich zu Studienwoche 52 fiel der Index-Wert durchschnittlich in beiden Behandlungsarmen geringer aus, wenn die Studienmedikation nicht mehr verabreicht wurde.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-185: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Nordamerika

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)		Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	25	-	34	-	25	-	34	-
MW	67,0	-	72,0	-	0,8011	-	0,8151	-
SD	21,84	-	18,40	-	0,13103	-	0,13617	-
SEM	4,37	-	3,16	-	0,02621	-	0,02335	-
Min	30	-	30	-	0,488	-	0,441	-
Median	70,0	-	75,0	-	0,8270	-	0,8495	-
Max	100	-	100	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	24	24	32	32	24	24	32	32
MW	76,0	7,9	80,8	7,1	0,8244	0,0103	0,8608	0,0388
SD	16,27	13,35	15,68	16,87	0,12131	0,08611	0,14970	0,13731
SEM	3,32	2,72	2,77	2,98	0,02476	0,01758	0,02646	0,02427
Min	40	-25	40	-25	0,556	-0,138	0,518	-0,175
Median	79,0	5,0	85,0	3,0	0,8185	0,0000	0,8840	0,0000
Max	100	30	100	60	1,000	0,221	1,000	0,384
MW-Unterschied	-0,80				0,03			
MW-Unterschied p-Wert	0,8436				0,3458			
Gepoolter SEM	4,0347				0,0300			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)		Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	-0,0511				0,2377			
Hedges' g SEM	0,2701				0,2710			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5925; 0,4904				-0,3056; 0,7809			
52 Wochen								
n	25	25	30	30	25	25	30	30
MW	76,2	9,3	82,2	9,1	0,8006	-0,0005	0,8722	0,0385
SD	16,16	13,95	15,55	17,47	0,12720	0,09311	0,11804	0,11895
SEM	3,23	2,79	2,84	3,19	0,02544	0,01862	0,02155	0,02172
Min	50	-25	48	-35	0,593	-0,138	0,609	-0,139
Median	80,0	13,0	85,0	5,0	0,7960	0,0000	0,8685	0,0000
Max	100	40	100	65	1,000	0,216	1,000	0,384
MW-Unterschied	-0,20				0,04			
MW-Unterschied p-Wert	0,9625				0,1786			
Gepoolter SEM	4,2379				0,0286			
Hedges' g	-0,0123				0,3559			
Hedges' g SEM	0,2708				0,2729			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5555; 0,5308				-0,1915; 0,9033			
60 Wochen^c								
n	24	24	30	30	24	24	30	30
MW	76,5	10,9	81,3	8,2	0,8182	0,0182	0,8443	0,0107
SD	20,35	14,66	15,25	18,17	0,13797	0,08329	0,14064	0,11924

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)		Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	4,15	2,99	2,78	3,32	0,02816	0,01700	0,02568	0,02177
Min	35	-10	50	-35	0,584	-0,138	0,463	-0,219
Median	80,0	10,0	85,0	5,0	0,8200	0,0000	0,8525	0,0000
Max	100	60	100	60	1,000	0,202	1,000	0,384
MW-Unterschied	-2,70				-0,01			
MW-Unterschied p-Wert	0,5483				0,7871			
Gepoolter SEM	4,4679				0,0276			
Hedges' g	-0,1592				-0,0705			
Hedges' g SEM	0,2743				0,2739			
Hedges' g 95 %-KI	-0,7096; 0,3912				-0,6202; 0,4792			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie zu ermitteln, wurde der Fragebogen EQ-5D-5L herangezogen und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

In Tabelle 4-185 ist die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten aus Nordamerika anhand von dem ermittelten VAS- sowie Index-Wert dargestellt.

Zur Baseline betrug der mittlere VAS-Wert bei 25/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe 67,0 Punkte (SD = 21,84) und bei 34/34 Patienten der Avacopan-Gruppe 72,0 Punkte (SD = 18,40). Nach 26 Wochen änderte sich dieser bei 24/25 Patienten der Prednison-Gruppe um 7,9 Punkte auf 76,0 Punkte (SD = 16,27) und bei 32/34 Patienten der Avacopan-Gruppe um 7,1 Punkte auf 80,8 Punkte (SD = 15,83). Weiter zu Woche 52 erhöhte sich der durchschnittliche VAS Wert der nordamerikanischen Patienten im Vergleich zur Baseline in beiden Behandlungsarmen erneut und stieg bei 25/25 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 9,3 Punkte auf 76,2 Punkte (SD = 16,16) und bei 30/34 Patienten der Avacopan-Gruppe um 9,1 Punkte auf 82,2 Punkte (SD = 15,55) an. Somit war die Veränderung des VAS-Wertes im Vergleich zur Baseline über die Studiendauer zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Zur Nachbeobachtungszeit, Woche 60 ohne Avacopan- oder Prednison-Behandlung wurde bei 24/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe eine VAS-Wert Erhöhung um mittlere 10,9 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 76,5 Punkte (SD = 20,35) und bei 30/34 Patienten der Avacopan-Gruppe um 8,2 Punkte auf 81,3 Punkte (SD = 15,25) ermittelt. In der Prednison-Gruppe ist somit der durchschnittliche VAS-Wert zur Nachbeobachtungszeit im Vergleich zu Studienwoche 52 stabil geblieben. In der Avacopan-Gruppe hingegen fiel der VAS-Wert geringer als in Woche 52 aus.

Der durchschnittliche Index-Wert lag zur Baseline bei 25/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe bei 0,80 Punkten (SD = 0,13) und bei 34/34 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 0,82 Punkten (SD = 0,14). Nach 26 Wochen änderte sich Index-Wert bei 24/25 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,01 Punkte auf 0,82 Punkte (SD = 0,12) und bei 32/34 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,04 Punkte auf 0,86 Punkte (SD = 0,15). Zu Woche 52 blieb der Mittelwert bei 25/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe mit 0,80 Punkte (SD = 0,13) nahezu identisch, was einer durchschnittlichen Änderung von -0,0001 Punkten entsprach. Bei 30/34 nordamerikanischen Patienten der Avacopan-Gruppe erhöhte sich der Index-Wert geringfügig um 0,04 Punkte auf 0,87 Punkte (SD = 0,12) zu.

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit erhöhte sich der mittlere Index-Wertes wieder leicht in beiden Behandlungsgruppen. Bei 24/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe stieg der Wert um 0,02 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,82 Punkte (SD = 0,14) und bei 30/34 Patienten der Avacopan-Gruppe um 0,01 Punkte auf 0,84 Punkte (SD = 0,14). Ohne Vergabe der Studienmedikation in Woche 60 hatte sich der Index-Wert in beiden

Behandlungsarmen im Vergleich zu Studienwoche 52 geändert: in der Prednison-Gruppe war er angestiegen und in der Avacopan-Gruppe reduziert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-186: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt über den EQ-5D-5L Fragebogen (VAS- und Index-Wert) in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Japan

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)		Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b								
n	10	-	11	-	10	-	11	-
MW	54,5	-	70,1	-	0,5063	-	0,7510	-
SD	32,36	-	18,63	-	0,41185	-	0,26961	-
SEM	10,23	-	5,62	-	0,13024	-	0,08129	-
Min	0	-	30	-	-0,018	-	0,030	-
Median	60,0	-	75,0	-	0,6255	-	0,7690	-
Max	95	-	90	-	1,000	-	1,000	-
26 Wochen								
n	10	10	11	11	10	10	11	11
MW	65,0	10,5	74,4	4,3	0,6531	0,1468	0,7614	0,0104
SD	28,38	47,23	15,30	22,04	0,33858	0,42977	0,18343	0,20038
SEM	8,98	14,93	4,61	6,65	0,10707	0,13591	0,05531	0,06042
Min	5	-65	42	-30	0,068	-0,527	0,408	-0,330
Median	80,0	5,0	80,0	5,0	0,7010	0,1185	0,7070	0,0000
Max	95	80	91	50	1,000	0,746	1,000	0,378
MW-Unterschied	-6,20				-0,14			
MW-Unterschied p-Wert	0,7086				0,3706			
Gepoolter SEM	16,3440				0,1487			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)		Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	-0,1643				-0,3973			
Hedges' g SEM	0,4377				0,4412			
Hedges' g 95 %-KI	-1,0804; 0,7517				-1,3208; 0,5262			
52 Wochen								
n	9	9	10	10	9	9	10	10
MW	69,4	14,4	79,6	11,5	0,6761	0,1193	0,8126	0,0865
SD	29,52	51,38	14,74	17,00	0,14032	0,40077	0,19572	0,17157
SEM	9,84	17,13	4,66	5,38	0,04677	0,13359	0,06189	0,05425
Min	5	-65	50	-10	0,408	-0,388	0,408	-0,080
Median	80,0	0,0	82,5	5,0	0,6880	0,0740	0,8140	0,0000
Max	95	95	96	50	0,814	0,746	1,000	0,378
MW-Unterschied	-2,90				-0,03			
MW-Unterschied p-Wert	0,8736				0,8228			
Gepoolter SEM	17,9550				0,1442			
Hedges' g	-0,0741				-0,1038			
Hedges' g SEM	0,4596				0,4598			
Hedges' g 95 %-KI	-1,0439; 0,8956				-1,0738; 0,8663			
60 Wochen^c								
n	9	9	10	10	9	9	10	10
MW	73,8	18,8	76,7	8,6	0,7378	0,1810	0,8031	0,0770
SD	28,03	49,15	22,34	25,60	0,21754	0,37240	0,20491	0,20579

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EQ-5D-5L: VAS-Wert				EQ-5D-5L: Index-Wert			
	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)		Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	9,34	16,38	7,06	8,10	0,07251	0,12413	0,06480	0,06508
Min	5	-65	25	-45	0,386	-0,339	0,373	-0,262
Median	80,0	10,0	88,5	7,5	0,6880	0,2600	0,7760	0,0280
Max	99	95	90	57	1,000	0,706	1,000	0,343
MW-Unterschied	-10,20				-0,10			
MW-Unterschied p-Wert	0,5840				0,4682			
Gepoolter SEM	18,2733				0,1402			
Hedges' g	-0,2529				-0,3355			
Hedges' g SEM	0,4613				0,4627			
Hedges' g 95 %-KI	-1,2262; 0,7203				-1,3117; 0,6407			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>								

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten der ADVOCATE-Studie wurde über den Fragebogen EQ-5D-5L ermittelt und als VAS- sowie Index-Wert dargestellt. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen. Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass einem optimal gesunden Menschen ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert von < 0 (variabel) bedeutet den schlechtmöglichsten Gesundheitszustand.

Tabelle 4-186 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten aus Japan.

Der Mittelwert des VAS-Wertes zur Baseline betrug bei 10/10 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe 54,5 Punkte (SD = 32,36) und bei 11/11 Patienten der Avacopan-Gruppe 70,1 Punkte (SD = 18,63). Zu Woche 26 erhöhte sich der Mittelwert im Vergleich zur Baseline bei 10/10 Patienten der Prednison-Gruppe um 10,5 Punkte auf 65,0 Punkte (SD = 28,38) und bei 11/11 Patienten der Avacopan-Gruppe um 4,3 Punkte auf 74,4 Punkte (SD = 15,30). In Woche 52 stieg der VAS-Wert in beiden Behandlungsarmen erneut an. In der Prednison-Gruppe betrug der Anstieg im Schnitt bei 9/10 japanischen Patienten 14,4 Punkte im Vergleich zur Baseline und erreichte 69,4 Punkte (SD = 29,52) und in der Avacopan-Gruppe wurde bei 10/11 Patienten ein Anstieg um 11,5 Punkte auf 79,6 Punkte (SD = 14,74) gemessen. Über die Studiendauer war somit die mittlere Zunahme des VAS-Wertes im Vergleich zur Baseline in der Avacopan-Gruppe geringer als in der Prednison-Gruppe. Allerdings lagen zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Behandlungsunterschiede vor.

In der Nachbeobachtungsphase zu Woche 60 ohne Avacopan- oder Prednison-Medikation stieg der VAS-Wert bei 9/10 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 18,8 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 73,8 Punkte (SD = 28,03) und bei 10/11 Patienten der Avacopan-Gruppe nur um 8,6 Punkte auf 76,7 Punkte (SD = 22,34) an. Die deutliche Erhöhung des VAS-Wertes in der Prednison-Gruppe zeigt eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Woche 60 im Vergleich zur Baseline an. Während der mittlere VAS-Wert ohne Prednison-Behandlung weiter angestiegen war, fiel er ohne Avacopan-Behandlung geringer aus.

Der durchschnittliche Index-Wert wurde zur Baseline bei 10/10 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe mit 0,51 Punkten (SD = 0,41) und bei 11/11 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 0,75 Punkten (SD = 0,27) gemessen. Danach verbesserte sich Index-Wert nach 26 Wochen bei 10/10 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,15 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,65 Punkte (SD = 0,24). In der Avacopan-Gruppe änderte er sich im Schnitt bei 11/11 Patienten um 0,001 Punkte auf 0,76 Punkte (SD = 0,24). Zu Woche 52 nahm der Index-Wert in der Prednison-Gruppe bei 9/10 Patienten um 0,12 Punkte zu und lag dann bei 0,68 Punkte (SD = 0,14). In der Avacopan-Gruppe stieg der Mittelwert bei 10/11 Patienten um 0,09 Punkte auf 0,81 Punkte (SD = 0,20).

Während der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 ohne Avacopan- oder Prednison-Behandlung erhöhte sich der mittlere Index-Wert bei 9/10 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe um 0,18 Punkte im Vergleich zur Baseline auf 0,74 Punkte (SD = 0,22) und bei 10/11 Patienten der

Avacopan-Gruppe geringfügig um 0,08 Punkte auf 0,80 Punkte (SD = 0,20). Ohne Prednison-Medikation war in der Nachbeobachtungsphase der mittlere Index-Wert bei japanischen Patienten im Vergleich zu Studienwoche 52 weiter angestiegen. Wurde hingegen nicht mehr mit Avacopan behandelt, reduzierte sich der durchschnittliche Index-Wert.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Region

Die Erhebung der VAS-Werte der europäischen Patienten zeigt, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in beiden Behandlungsgruppen über die Zeit steigt. Die Behandlung mit Avacopan ist der Prednison Behandlung numerisch überlegen und ist in Woche 52 nur knapp mit 5,40 Punkten einem statistisch signifikanten Unterschied entgangen (107/123 Patienten der Prednison-Gruppe 72,8 Punkte; 99/109 Patienten der Avacopan-Gruppe 76,4 Punkte; $p = 0,06$). Der mittlere Index-Wert verschlechterte sich hingegen ab Woche 26 stetig über die Zeit in der Prednison-Gruppe und verbesserte sich in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Baseline. Zu Woche 52 war der Unterschied von 0,07 Punkten zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant (106/123 Patienten der Prednison-Gruppe 0,78 Punkte; 99/109 der Avacopan-Gruppe 0,79 Punkte; $p = 0,02$). Somit ist Behandlung mit Avacopan der Behandlung mit Prednison in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den europäischen Patienten überlegen.

Bei den Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan stieg der VAS-Wert in beiden Behandlungsarmen ebenfalls stetig über die Zeit und somit auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Im Vergleich war die Avacopan-Gruppe auch hier der Prednison-Gruppe numerisch überlegen. Zu Woche 26 zeichnete sich bereits ein numerischer Unterschied von 3,30 Punkten zwischen den Gruppen ab (116/129 Patienten der Prednison-Gruppe 70,7 Punkte; 110/121 Patienten der Avacopan-Gruppe 73,2 Punkte). Zu Woche 52 war diese Überlegenheit um 5,90 Punkte der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Behandlung mit Prednison statistisch signifikant (112/129 Patienten der Prednison-Gruppe 72,7 Punkte; 109/121 Patienten der Avacopan-Gruppe 77,4 Punkte; $p = 0,04$). Der Index-Wert verringerte sich in der Prednison-Gruppe über die gesamte Behandlungszeit und erhöhte sich in der Avacopan-Gruppe. Zu Woche 52 und zu Woche 60 mit jeweils 0,08 Punkten war dieser Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Woche 52: 111/129 Patienten der Prednison-Gruppe 0,78 Punkte; 109/121 Patienten der Avacopan-Gruppe 0,79 Punkte $p = 0,01$; Woche 60: 112/129 Patienten der Prednison-Gruppe 0,77 Punkte; 110/121 Patienten der Avacopan-Gruppe 0,78 Punkte; $p = 0,01$). Zusammenfassend kann Avacopan ein positiver Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan zugeschrieben werden und fiel deutlicher als unter Prednison-Behandlung aus.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der nordamerikanischen Patienten verbesserte sich ebenfalls über die Zeit in beiden Behandlungsarmen. Numerisch war die Steigerung der VAS-Werte zur Baseline in beiden Behandlungsarmen über die Zeit vergleichbar und somit auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. In der Avacopan-Gruppe wurde jedoch im Vergleich zur Prednison-Gruppe ein stetig höherer VAS-Wert gemessen, zum Beispiel stand der VAS-Wert zu Woche 52 bei 25/25 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt bei 76,2 Punkten und bei

30/34 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 82,2 Punkten. Neben dem VAS-Wert wurde auch der Index-Wert dokumentiert. Dieser stieg bei den nordamerikanischen Patienten fortwährend in der Avacopan- und Prednison-Gruppe an. Auch hier gab es im Vergleich keinen nennenswerten Unterschied zwischen den Gruppen im Vergleich zur Baseline. Somit war die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Avacopan-Gruppe zur Prednison-Gruppe vergleichbar mit einem leichten numerischen Vorteil der VAS-Werte der Avacopan-Gruppe.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der japanischen Patienten verbesserte sich ebenfalls in beiden Behandlungsarmen über die Zeit. Der VAS-Wert und der Index Wert erhöhte sich dementsprechend in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zur Baseline stetig. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen stieg der VAS-Wert in der Prednison-Gruppe im Vergleich zur Baseline höher als in der Avacopan-Gruppe an. Zu Woche 52 betrug beispielsweise der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen -2,90 Punkte (9/10 Patienten Prednison-Gruppe um 14,4 Punkte auf 69,4 Punkte; 10/11 Patienten Avacopan-Gruppe um 11,5 Punkte auf 79,6 Punkte). Dieser Unterschied wurde zur Nachbeobachtungszeit ohne Avacopan- und Prednison-Medikation mit einem mittleren Unterschied von -10,20 Punkten prägnanter (9/10 Patienten Prednison-Gruppe um 18,8 Punkte auf 73,8 Punkte; 10/11 Patienten der Avacopan-Gruppe um 8,6 Punkte auf 76,7 Punkte). Die vorliegende deutliche Erhöhung der VAS-Werte von mittleren 18,8 Punkten zu Woche 60 im Vergleich zur Baseline war bei der Prednison-Gruppe klinisch relevant. Bei der Betrachtung der Index-Werte im Vergleich zwischen den Gruppen verbesserten sich diese in der Prednison-Gruppe ebenfalls mehr, aber nur leicht im Vergleich zur Avacopan-Gruppe. Zu Woche 52 betrug der Unterschied im Schnitt -0,03 Punkte und zur Woche 60 -0,10 Punkte. Somit verbesserte sich insgesamt die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Prednison-Gruppe stärker als in der Avacopan-Gruppe.

Im Vergleich der Subgruppen nach Region sprachen die Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan mit Avacopan im Vergleich zu Prednison am besten auf die Therapie in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität an. Hier wurden statistisch signifikante Unterschiede der VAS- und Index-Werte zwischen den Gruppen ermittelt und somit stieg die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Avacopan statistisch signifikant. Danach folgen die Patienten aus Europa, die statistisch signifikant höhere Index-Werte zu Woche 52 mit einer Avacopan-Behandlung im Vergleich zu Prednison erreichten. Bei den nordamerikanischen Patienten konnten in der VAS-Wert Ermittlung nur numerische Vorteile der Avacopan-Gruppe gezeigt werden und der Index-Wert zeigte im Vergleich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei den japanischen Patienten verbesserte sich insgesamt die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Prednison-Gruppe mehr als in der Avacopan-Gruppe.

Bei allen Subgruppen nach Region zeigte sich, dass sich in der Nachbeobachtungsphase, wenn nicht mehr mit Avacopan behandelt wurde, die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen am VAS- und Index-Wert im Vergleich zu Studienwoche 52 verschlechterte. Bei einem Verzicht der Prednison-Medikation hingegen war meistens eine Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingetreten.

4.3.1.3.2.7 Allgemeine Lebensqualität – Subgruppenanalyse RCT**Krankheitsspezifische Subgruppen der ADVOCATE-Studie*****Subgruppen nach Begleitmedikation***

Tabelle 4-187: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	106	-	107	-
MW	42,621	-	43,601	-
SD	13,2015	-	12,7390	-
SEM	1,2822	-	1,2315	-
Min	10,33	-	9,88	-
Median	42,225	-	44,282	-
Max	71,31	-	69,27	-
26 Wochen				
n	98	98	102	102
MW	48,235	5,100	49,630	5,826
SD	11,2447	14,1587	9,9296	11,1615
SEM	1,1359	1,4302	0,9832	1,1052
Min	12,99	-30,57	18,02	-22,84
Median	50,626	3,909	52,028	3,399
Max	67,35	56,04	63,34	33,30
MW-Unterschied	0,73			
MW-Unterschied p-Wert	0,6884			
Gepoolter SEM	1,8075			
Hedges' g	0,0569			
Hedges' g SEM	0,1415			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2221; 0,3359			
52 Wochen				
n	95	95	98	98
MW	49,602	6,518	50,346	7,054
SD	9,5658	13,5652	9,4358	11,9248

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	0,9814	1,3918	0,9532	1,2046
Min	16,08	-24,79	29,52	-16,25
Median	50,428	3,656	53,000	4,605
Max	66,30	53,21	63,18	38,00
MW-Unterschied	0,54			
MW-Unterschied p-Wert	0,7712			
Gepoolter SEM	1,8407			
Hedges' g	0,0418			
Hedges' g SEM	0,1440			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2422; 0,3259			
60 Wochen^c				
n	96	96	99	99
MW	49,008	6,442	48,807	5,290
SD	10,5729	13,4994	10,8758	12,0681
SEM	1,0791	1,3778	1,0931	1,2129
Min	17,04	-39,23	16,22	-21,35
Median	50,894	6,053	51,642	3,898
Max	65,68	54,62	66,44	31,40
MW-Unterschied	-1,15			
MW-Unterschied p-Wert	0,5310			
Gepoolter SEM	1,8356			
Hedges' g	-0,0897			
Hedges' g SEM	0,1433			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3724; 0,1930			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	106	-	106	-
MW	40,657	-	39,086	-
SD	10,2786	-	10,0979	-
SEM	0,9983	-	0,9808	-
Min	17,43	-	17,65	-
Median	41,189	-	40,371	-

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	60,43	-	62,03	-
26 Wochen				
n	98	98	101	101
MW	42,448	1,816	44,130	4,997
SD	10,2865	11,5394	10,8332	11,1149
SEM	1,0391	1,1657	1,0779	1,1060
Min	18,99	-27,11	16,75	-43,12
Median	43,600	1,206	46,415	3,764
Max	59,78	33,05	60,52	31,93
MW-Unterschied	3,18			
MW-Unterschied p-Wert	0,0491			
Gepoolter SEM	1,6069			
Hedges' g	0,2798			
Hedges' g SEM	0,1425			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0012; 0,5608			
52 Wochen				
n	95	95	97	97
MW	43,989	3,552	45,488	6,258
SD	9,8659	11,4266	9,6826	10,7209
SEM	1,0122	1,1723	0,9831	1,0885
Min	18,99	-26,24	19,14	-30,46
Median	44,719	2,358	46,960	5,706
Max	60,88	34,15	61,75	32,99
MW-Unterschied	2,71			
MW-Unterschied p-Wert	0,0924			
Gepoolter SEM	1,5997			
Hedges' g	0,2434			
Hedges' g SEM	0,1449			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0424; 0,5291			
60 Wochen^c				
n	96	96	98	98
MW	44,465	3,894	45,247	5,971

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	10,0181	11,5344	9,8061	10,3747
SEM	1,0225	1,1772	0,9906	1,0480
Min	16,17	-23,39	16,89	-17,03
Median	44,155	3,533	46,306	4,138
Max	60,31	32,26	59,39	33,65
MW-Unterschied	2,08			
MW-Unterschied p-Wert	0,1891			
Gepoolter SEM	1,5761			
Hedges' g	0,1887			
Hedges' g SEM	0,1439			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0952; 0,4726			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	107	-	107	-
MW	55,50	-	50,50	-
SD	32,435	-	29,603	-
SEM	3,136	-	2,862	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	52,00	-	51,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	100	100	102	102
MW	63,88	8,00	67,67	16,89
SD	27,083	35,609	28,646	33,995
SEM	2,708	3,561	2,836	3,366
Min	0,0	-88,0	0,0	-78,0
Median	62,00	0,50	74,00	10,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	8,89			
MW-Unterschied p-Wert	0,0711			
Gepoolter SEM	4,9001			
Hedges' g	0,2545			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	0,1413			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0241; 0,5331			
52 Wochen				
n	96	96	99	99
MW	67,54	13,52	70,11	19,39
SD	25,999	35,914	28,388	34,555
SEM	2,654	3,665	2,853	3,473
Min	0,0	-80,0	0,0	-69,0
Median	62,00	14,00	74,00	16,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,87			
MW-Unterschied p-Wert	0,2464			
Gepoolter SEM	5,0492			
Hedges' g	0,1660			
Hedges' g SEM	0,1435			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1170; 0,4490			
60 Wochen^c				
n	97	97	99	99
MW	68,56	14,67	69,02	17,78
SD	23,783	35,802	27,405	29,824
SEM	2,415	3,635	2,754	2,997
Min	12,0	-68,0	0,0	-43,0
Median	74,00	12,00	72,00	19,00
Max	100,0	100,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	3,11			
MW-Unterschied p-Wert	0,5100			
Gepoolter SEM	4,7112			
Hedges' g	0,0941			
Hedges' g SEM	0,1429			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1878; 0,3760			

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	107	-	107	-
MW	51,41	-	48,91	-
SD	19,081	-	20,727	-
SEM	1,845	-	2,004	-
Min	10,0	-	5,0	-
Median	52,00	-	47,00	-
Max	100,0	-	97,0	-
26 Wochen				
n	100	100	102	102
MW	51,48	-0,79	53,52	4,75
SD	20,342	18,162	20,307	21,280
SEM	2,034	1,816	2,011	2,107
Min	10,0	-47,0	10,0	-57,0
Median	52,00	-1,00	52,00	5,00
Max	100,0	45,0	97,0	92,0
MW-Unterschied	5,54			
MW-Unterschied p-Wert	0,0478			
Gepoolter SEM	2,7816			
Hedges' g	0,2788			
Hedges' g SEM	0,1414			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0001; 0,5576			
52 Wochen				
n	96	96	99	99
MW	54,52	1,99	56,58	8,57
SD	22,123	19,049	20,055	21,224
SEM	2,258	1,944	2,016	2,133
Min	5,0	-42,0	5,0	-45,0
Median	52,00	2,00	57,00	7,00
Max	100,0	50,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	6,58			
MW-Unterschied	0,0237			

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	2,8860			
Hedges' g	0,3248			
Hedges' g SEM	0,1442			
Hedges' g 95 %-KI	0,0404; 0,6091			
60 Wochen^c				
n	97	97	99	99
MW	54,02	2,08	55,27	7,04
SD	22,547	20,100	19,666	19,605
SEM	2,289	2,041	1,977	1,970
Min	10,0	-37,0	5,0	-52,0
Median	52,00	0,00	57,00	7,00
Max	100,0	57,0	100,0	52,0
MW-Unterschied	4,96			
MW-Unterschied p-Wert	0,0820			
Gepoolter SEM	2,8366			
Hedges' g	0,2489			
Hedges' g SEM	0,1434			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0340; 0,5318			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	106	-	107	-
MW	63,58	-	65,93	-
SD	22,262	-	20,119	-
SEM	2,162	-	1,945	-
Min	0,0	-	5,0	-
Median	65,00	-	65,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	98	98	102	102
MW	73,27	8,78	75,88	9,56
SD	19,024	22,060	17,764	16,261

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	1,922	2,228	1,759	1,610
Min	10,0	-50,0	25,0	-35,0
Median	75,00	7,50	80,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	45,0
MW-Unterschied	0,78			
MW-Unterschied p-Wert	0,7769			
Gepoolter SEM	2,7488			
Hedges' g	0,0402			
Hedges' g SEM	0,1415			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2387; 0,3192			
52 Wochen				
n	95	95	98	98
MW	76,24	11,55	77,73	12,22
SD	16,482	21,722	17,358	17,402
SEM	1,691	2,229	1,753	1,758
Min	25,0	-40,0	35,0	-20,0
Median	80,00	10,00	85,00	5,00
Max	100,0	80,0	100,0	65,0
MW-Unterschied	0,67			
MW-Unterschied p-Wert	0,8137			
Gepoolter SEM	2,8388			
Hedges' g	0,0340			
Hedges' g SEM	0,1440			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2501; 0,3180			
60 Wochen^c				
n	96	96	99	99
MW	75,42	11,67	75,03	9,22
SD	18,233	21,821	20,091	18,802
SEM	1,861	2,227	2,019	1,890
Min	15,0	-50,0	20,0	-40,0
Median	80,00	7,50	80,00	10,00
Max	100,0	95,0	100,0	60,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied		-2,45		
MW-Unterschied p-Wert		0,4026		
Gepoolter SEM		2,9209		
Hedges' g		-0,1200		
Hedges' g SEM		0,1434		
Hedges' g 95 %-KI		-0,4027; 0,1628		
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	107	-	106	-
MW	64,54	-	64,50	-
SD	26,876	-	25,636	-
SEM	2,598	-	2,490	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	70,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	100	100	101	101
MW	68,70	3,59	72,57	8,00
SD	25,491	29,145	26,150	24,973
SEM	2,549	2,914	2,602	2,485
Min	0,0	-70,0	0,0	-75,0
Median	75,00	0,00	80,00	5,00
Max	100,0	95,0	100,0	80,0
MW-Unterschied		4,41		
MW-Unterschied p-Wert		0,2509		
Gepoolter SEM		3,8297		
Hedges' g		0,1620		
Hedges' g SEM		0,1413		
Hedges' g 95 %-KI		-0,1167; 0,4406		
52 Wochen				
n	96	96	98	98
MW	72,03	7,64	76,12	12,07

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	23,461	29,378	23,723	24,415
SEM	2,395	2,998	2,396	2,466
Min	5,0	-70,0	5,0	-65,0
Median	80,00	5,00	85,00	8,61
Max	100,0	85,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	4,43			
MW-Unterschied p-Wert	0,2552			
Gepoolter SEM	3,8819			
Hedges' g	0,1635			
Hedges' g SEM	0,1438			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1202; 0,4473			
60 Wochen^c				
n	97	97	98	98
MW	72,74	8,15	75,33	10,82
SD	23,388	26,906	25,469	27,070
SEM	2,375	2,732	2,573	2,734
Min	10,0	-55,0	0,0	-60,0
Median	80,00	5,00	87,50	5,00
Max	100,0	90,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	2,67			
MW-Unterschied p-Wert	0,4905			
Gepoolter SEM	3,8650			
Hedges' g	0,0986			
Hedges' g SEM	0,1433			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1841; 0,3812			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	107	-	107	-
MW	67,06	-	67,60	-
SD	30,228	-	30,572	-
SEM	2,922	-	2,956	-
Min	0,0	-	0,0	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	75,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	100	100	102	102
MW	73,83	6,08	78,59	10,95
SD	27,879	36,791	24,472	30,959
SEM	2,788	3,679	2,423	3,065
Min	0,0	-100,0	0,0	-75,0
Median	83,33	0,00	91,67	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	4,87			
MW-Unterschied p-Wert	0,3104			
Gepoolter SEM	4,7885			
Hedges' g	0,1428			
Hedges' g SEM	0,1409			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1350; 0,4207			
52 Wochen				
n	96	96	99	99
MW	77,08	9,55	78,87	11,95
SD	22,131	30,396	24,638	31,769
SEM	2,259	3,102	2,476	3,193
Min	0,0	-50,0	16,7	-66,7
Median	75,00	4,17	83,33	8,33
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	2,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,5904			
Gepoolter SEM	4,4517			
Hedges' g	0,0769			
Hedges' g SEM	0,1433			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2058; 0,3595			
60 Wochen^c				
n	97	97	99	99

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	76,55	9,79	78,87	11,78
SD	25,553	33,936	27,129	35,033
SEM	2,595	3,446	2,727	3,521
Min	0,0	-100,0	0,0	-100,0
Median	83,33	0,00	100,00	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	1,99			
MW-Unterschied p-Wert	0,6867			
Gepoolter SEM	4,9267			
Hedges' g	0,0575			
Hedges' g SEM	0,1429			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2244; 0,3393			
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	107	-	107	-
MW	48,48	-	45,54	-
SD	31,425	-	30,188	-
SEM	3,038	-	2,918	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	100	100	102	102
MW	60,94	12,31	66,05	20,12
SD	27,052	32,910	27,791	34,228
SEM	2,705	3,291	2,752	3,389
Min	0,0	-50,0	0,0	-100,0
Median	62,50	12,50	68,75	18,75
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	7,81			
MW-Unterschied p-Wert	0,0998			
Gepoolter SEM	4,7240			

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,2317			
Hedges' g SEM	0,1412			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0467; 0,5101			
52 Wochen				
n	96	96	99	99
MW	65,30	16,41	66,10	20,29
SD	26,623	32,825	30,081	35,020
SEM	2,717	3,350	3,023	3,520
Min	6,3	-56,3	0,0	-100,0
Median	62,50	15,63	75,00	18,75
Max	100,0	93,8	100,0	100,0
MW-Unterschied	3,88			
MW-Unterschied p-Wert	0,4256			
Gepoolter SEM	4,8593			
Hedges' g	0,1138			
Hedges' g SEM	0,1434			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1689; 0,3966			
60 Wochen^c				
n	97	97	99	99
MW	65,72	16,82	67,30	21,11
SD	27,563	34,377	28,943	34,044
SEM	2,799	3,490	2,909	3,422
Min	0,0	-50,0	0,0	-50,0
Median	68,75	12,50	75,00	18,75
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	4,29			
MW-Unterschied p-Wert	0,3812			
Gepoolter SEM	4,8878			
Hedges' g	0,1249			
Hedges' g SEM	0,1430			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1571; 0,4070			

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	106	-	107	-
MW	60,26	-	61,10	-
SD	30,217	-	31,112	-
SEM	2,935	-	3,008	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	62,50	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	98	98	102	102
MW	77,68	16,84	77,21	15,44
SD	25,715	30,990	25,272	32,869
SEM	2,598	3,130	2,502	3,255
Min	0,0	-62,5	12,5	-62,5
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	-1,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,7569			
Gepoolter SEM	4,5157			
Hedges' g	-0,0436			
Hedges' g SEM	0,1415			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3226; 0,2353			
52 Wochen				
n	95	95	99	99
MW	78,29	17,76	80,05	18,43
SD	25,799	33,351	21,718	34,225
SEM	2,647	3,422	2,183	3,440
Min	0,0	-62,5	25,0	-75,0
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	87,5
MW-Unterschied	0,67			
MW-Unterschied	0,8903			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	4,8522			
Hedges' g	0,0197			
Hedges' g SEM	0,1436			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2635; 0,3030			
60 Wochen^c				
n	95	95	98	98
MW	78,03	17,37	75,64	13,65
SD	24,375	31,701	26,826	33,918
SEM	2,501	3,252	2,710	3,426
Min	0,0	-75,0	12,5	-62,5
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	87,5
MW-Unterschied	-3,72			
MW-Unterschied p-Wert	0,4320			
Gepoolter SEM	4,7237			
Hedges' g	-0,1128			
Hedges' g SEM	0,1441			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3970; 0,1714			
Vitalität				
Baseline^b				
n	106	-	107	-
MW	44,69	-	42,99	-
SD	24,743	-	22,481	-
SEM	2,403	-	2,173	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	43,75	-	43,75	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	98	98	102	102
MW	52,55	7,21	56,92	13,54
SD	22,983	27,078	22,335	25,793

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,322	2,735	2,211	2,554
Min	0,0	-68,8	0,0	-50,0
Median	56,25	6,25	62,50	9,38
Max	100,0	75,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	6,33			
MW-Unterschied p-Wert	0,0923			
Gepoolter SEM	3,7421			
Hedges' g	0,2386			
Hedges' g SEM	0,1420			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0413; 0,5185			
52 Wochen				
n	95	95	98	98
MW	57,30	12,76	59,31	16,07
SD	22,306	25,509	21,562	25,193
SEM	2,289	2,617	2,178	2,545
Min	0,0	-43,8	12,5	-56,3
Median	56,25	6,25	62,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	75,0
MW-Unterschied	3,31			
MW-Unterschied p-Wert	0,3657			
Gepoolter SEM	3,6504			
Hedges' g	0,1301			
Hedges' g SEM	0,1441			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1542; 0,4144			
60 Wochen^c				
n	96	96	99	99
MW	55,99	11,72	56,25	12,94
SD	22,524	25,845	23,317	26,188
SEM	2,299	2,638	2,343	2,632
Min	0,0	-50,0	6,3	-56,3
Median	56,25	6,25	62,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	75,0

	Prednison ^a (N = 107)		Avacopan ^a (N = 107)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied		1,22		
MW-Unterschied p-Wert		0,7437		
Gepoolter SEM		3,7265		
Hedges' g		0,0467		
Hedges' g SEM		0,1433		
Hedges' g 95 %-KI		-0,2359; 0,3293		
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Der Endpunkt allgemeine Lebensqualität wurde anhand des etablierten, validierten und krankheitsübergreifenden Gesundheitsfragebogens Short Form 36 (SF-36) in seiner 2. Version bewertet. Der Fragebogen teilt sich in zwei Überkategorien, die jeweils vier Unterkategorien umfassen. Die Überkategorie der mentalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mentaler Gesamtscore) teilt sich in Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Die Überkategorie der körperlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperlicher Gesamtscore) teilt sich hingegen in körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Die mögliche Punktzahl reicht von 0 bis 100 Punkten. Null Punkte spiegeln die größtmögliche Einschränkung wider, während 100 Punkte den bestmöglichen allgemeinen Gesundheitszustand darstellen.

Tabelle 4-187 beschreibt die Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation.

Bei den Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation betrug der mentale Gesamtscore zur Baseline bei 106/107 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 42,62 Punkte (SD = 13,20) und bei 107/107 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 43,60 Punkte (SD = 12,74). Zu Studienwoche 26 änderte sich der mittlere mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 98/107 Patienten der Prednison-Gruppe um 5,10 Punkte auf 48,24 Punkte (SD = 11,24) und bei 102/107 Patienten der Avacopan-Gruppe um 5,83 Punkte auf 49,63 Punkte (SD = 9,93). Nach 52 Wochen Studiendauer erhöhte sich der mentale Gesamtscore geringfügig im Vergleich zur Baseline. Bei 95/107 Patienten der Prednison-

Gruppe wurde eine mittlere Änderung von 6,52 Punkte auf 49,60 Punkte (SD = 9,57) und bei 98/107 Patienten der Avacopan-Gruppe von 7,05 Punkte auf 50,35 Punkte (SD = 9,44) berichtet.

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60, in der kein Avacopan oder Prednison verabreicht wurde, stieg der mittlere mentale Gesamtscore geringfügig im Vergleich zur Baseline weiter an, und zwar bei 96/107 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 6,44 Punkte auf 49,01 Punkte (SD = 10,57) und bei 99/107 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 5,29 Punkte auf 48,81 Punkte (SD = 10,57). Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb die Punktzahl des mentalen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung ähnlich und verringerte sich nur leicht ohne Avacopan-Behandlung.

In den Unterkategorien der mentalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation wurden in den Kategorien der Vitalität, der soziale Funktionsfähigkeit, der emotionale Rollenfunktion und dem psychischen Wohlbefinden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Der mittlere körperliche Gesamtscore betrug zur Baseline bei Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation bei 106/107 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 40,66 Punkte (SD = 10,28) und bei 106/107 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 39,09 Punkte (SD = 10,10). Zu Studienwoche 26 erhöhte sich der mittlere körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 98/107 Patienten der Prednison-Gruppe lediglich um durchschnittlich 1,82 Punkte auf 42,45 Punkte (SD = 10,29). Bei 101/107 Patienten der Avacopan-Gruppe erhöhte sich der körperliche Gesamtscore um 5,00 Punkte auf 44,13 Punkte (SD = 10,83), wodurch er statistisch signifikant ($p = 0,05$) höher ausfiel bei in der Prednison-Gruppe. Zu Woche 52 stieg der körperliche Gesamtscore bei 95/107 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 3,55 Punkte auf 43,99 Punkte (SD = 9,87) und bei 97/107 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 6,23 Punkte auf 45,49 Punkte (SD = 9,68).

In der Nachbeobachtungszeit der Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation, ohne Avacopan- oder Prednison-Medikation, erhöhte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores geringfügig im Vergleich zur Baseline. Bei 96/107 Patienten der Prednison-Gruppe änderte er sich um mittlere 3,90 Punkte auf 44,47 Punkte (SD = 10,02) und bei 98/107 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt um 5,97 Punkte auf 45,25 Punkte (SD = 9,81). Im Vergleich zu Studienwoche 52 verbesserte sich die Punktzahl des körperlichen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung geringfügig und blieb ohne Avacopan-Behandlung stabil.

In den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion und körperliche Schmerzen lagen keine signifikanten Behandlungsunterschiede vor. Wo hingegen in der Unterkategorie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zu Studienwoche 26 mit einem Unterschied von 5,54 Punkten ($p = 0,05$) und zu Studienwoche 52 mit einem Unterschied von 6,60 Punkten ($p = 0,02$) ein statistisch signifikant höherer Gesamtscore in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe dokumentiert wurde.

Tabelle 4-188: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	54	-	59	-
MW	41,186	-	45,230	-
SD	13,5753	-	12,5385	-
SEM	1,8474	-	1,6324	-
Min	14,27	-	15,05	-
Median	42,874	-	46,051	-
Max	63,52	-	68,51	-
26 Wochen				
n	49	49	52	52
MW	44,610	3,967	49,016	3,942
SD	11,7194	13,2646	11,9816	12,8270
SEM	1,6742	1,8949	1,6615	1,7788
Min	19,69	-24,74	8,58	-29,68
Median	45,627	6,019	52,884	3,083
Max	63,04	40,11	67,72	29,81
MW-Unterschied	-0,03			
MW-Unterschied p-Wert	0,9923			
Gepoolter SEM	2,5990			
Hedges' g	-0,0019			
Hedges' g SEM	0,1991			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3970; 0,3931			
52 Wochen				
n	49	49	50	50
MW	47,194	5,905	51,842	6,393
SD	12,7082	13,2953	10,4675	12,9094
SEM	1,8155	1,8993	1,4803	1,8257
Min	17,77	-33,82	27,97	-28,59
Median	49,494	5,736	55,117	5,195

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	66,42	42,31	72,17	31,82
MW-Unterschied	0,49			
MW-Unterschied p-Wert	0,8534			
Gepoolter SEM	2,6345			
Hedges' g	0,0370			
Hedges' g SEM	0,2010			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3620; 0,4360			
60 Wochen^c				
n	49	49	51	51
MW	47,547	6,258	50,571	5,220
SD	11,7111	13,2352	10,9723	12,4261
SEM	1,6730	1,8907	1,5364	1,7400
Min	21,37	-20,22	18,39	-20,23
Median	49,350	4,329	52,823	3,331
Max	62,75	45,13	65,96	41,22
MW-Unterschied	-1,04			
MW-Unterschied p-Wert	0,6871			
Gepoolter SEM	2,5695			
Hedges' g	-0,0803			
Hedges' g SEM	0,2001			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4774; 0,3168			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	54	-	59	-
MW	39,109	-	39,505	-
SD	10,9042	-	10,6862	-
SEM	1,4839	-	1,3912	-
Min	12,16	-	14,41	-
Median	41,018	-	38,929	-
Max	57,55	-	62,72	-
26 Wochen				
n	49	49	52	52

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	41,259	1,763	44,222	4,280
SD	10,7237	8,8661	9,2478	9,6501
SEM	1,5320	1,2666	1,2824	1,3382
Min	8,99	-23,62	19,97	-12,52
Median	42,687	0,816	44,384	3,868
Max	57,75	18,87	58,42	32,97
MW-Unterschied	2,52			
MW-Unterschied p-Wert	0,1750			
Gepoolter SEM	1,8426			
Hedges' g	0,2692			
Hedges' g SEM	0,2000			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1276; 0,6661			
52 Wochen				
n	49	49	50	50
MW	41,409	3,197	43,384	3,414
SD	12,3503	10,3176	9,7142	11,4300
SEM	1,7643	1,4739	1,3738	1,6165
Min	9,84	-33,28	18,65	-20,63
Median	42,700	3,764	44,114	1,014
Max	60,17	20,08	60,46	33,53
MW-Unterschied	0,22			
MW-Unterschied p-Wert	0,9212			
Gepoolter SEM	2,1876			
Hedges' g	0,0198			
Hedges' g SEM	0,2010			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3792; 0,4187			
60 Wochen^c				
n	49	49	51	51
MW	41,202	2,990	44,600	4,747
SD	11,9776	11,1165	10,1150	11,9257
SEM	1,7111	1,5881	1,4164	1,6699
Min	14,16	-35,57	17,39	-21,61

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	41,775	2,384	44,781	4,085
Max	61,37	25,26	61,35	35,97
MW-Unterschied	1,76			
MW-Unterschied p-Wert	0,4476			
Gepoolter SEM	2,3045			
Hedges' g	0,1511			
Hedges' g SEM	0,2003			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2464; 0,5487			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	54	-	59	-
MW	47,19	-	53,03	-
SD	32,902	-	32,588	-
SEM	4,477	-	4,243	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	41,50	-	42,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	49	49	52	52
MW	63,80	16,96	67,60	13,37
SD	28,821	34,079	26,778	30,676
SEM	4,117	4,868	3,713	4,254
Min	0,0	-53,0	10,0	-48,0
Median	72,00	10,00	72,00	10,00
Max	100,0	90,0	100,0	78,0
MW-Unterschied	-3,59			
MW-Unterschied p-Wert	0,5799			
Gepoolter SEM	6,4648			
Hedges' g	-0,1101			
Hedges' g SEM	0,1992			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5054; 0,2853			
52 Wochen				

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	49	49	51	51
MW	61,20	16,29	66,37	11,88
SD	30,213	35,790	26,205	34,654
SEM	4,316	5,113	3,669	4,853
Min	0,0	-100,0	12,0	-68,0
Median	64,00	19,00	64,00	1,00
Max	100,0	78,0	100,0	74,0
MW-Unterschied	-4,41			
MW-Unterschied p-Wert	0,5330			
Gepoolter SEM	7,0494			
Hedges' g	-0,1243			
Hedges' g SEM	0,2002			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5216; 0,2731			
60 Wochen^c				
n	48	48	51	51
MW	62,98	18,88	67,84	13,35
SD	31,724	37,771	28,309	34,339
SEM	4,579	5,452	3,964	4,808
Min	0,0	-78,0	12,0	-59,0
Median	62,00	15,00	72,00	0,00
Max	100,0	90,0	100,0	84,0
MW-Unterschied	-5,53			
MW-Unterschied p-Wert	0,4487			
Gepoolter SEM	7,2692			
Hedges' g	-0,1522			
Hedges' g SEM	0,2014			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5519; 0,2475			
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	54	-	59	-
MW	50,52	-	56,03	-
SD	19,615	-	19,868	-

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,669	-	2,587	-
Min	15,0	-	10,0	-
Median	56,00	-	55,00	-
Max	82,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	48	48	52	52
MW	45,65	-5,75	57,04	0,31
SD	19,966	18,655	19,895	16,721
SEM	2,882	2,693	2,759	2,319
Min	10,0	-45,0	20,0	-37,0
Median	45,00	-5,00	57,00	1,00
Max	100,0	32,0	97,0	37,0
MW-Unterschied	6,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,0913			
Gepoolter SEM	3,5539			
Hedges' g	0,3402			
Hedges' g SEM	0,2016			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0599; 0,7403			
52 Wochen				
n	49	49	51	51
MW	48,63	-1,27	58,76	2,04
SD	22,707	20,461	21,359	20,871
SEM	3,244	2,923	2,991	2,923
Min	10,0	-52,0	15,0	-50,0
Median	47,00	0,00	62,00	0,00
Max	100,0	37,0	100,0	47,0
MW-Unterschied	3,31			
MW-Unterschied p-Wert	0,4252			
Gepoolter SEM	4,1337			
Hedges' g	0,1589			
Hedges' g SEM	0,2004			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2387; 0,5565			

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
60 Wochen^c				
n	49	49	51	51
MW	46,71	-3,18	59,24	2,51
SD	22,937	20,645	21,348	22,359
SEM	3,277	2,949	2,989	3,131
Min	5,0	-55,0	10,0	-45,0
Median	45,00	0,00	62,00	2,00
Max	100,0	42,0	100,0	70,0
MW-Unterschied	5,69			
MW-Unterschied p-Wert	0,1889			
Gepoolter SEM	4,3011			
Hedges' g	0,2622			
Hedges' g SEM	0,2009			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1365; 0,6609			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	55	-	59	-
MW	60,55	-	69,49	-
SD	22,683	-	20,293	-
SEM	3,059	-	2,642	-
Min	10,0	-	30,0	-
Median	65,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	50	50	52	52
MW	69,40	10,30	75,96	7,31
SD	20,445	20,514	17,961	18,162
SEM	2,891	2,901	2,491	2,519
Min	30,0	-35,0	10,0	-50,0
Median	72,50	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	60,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	-2,99			
MW-Unterschied	0,4383			

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	3,8420			
Hedges' g	-0,1534			
Hedges' g SEM	0,1984			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5469; 0,2402			
52 Wochen				
n	49	49	50	50
MW	73,78	13,37	79,00	9,90
SD	20,679	21,394	19,193	19,312
SEM	2,954	3,056	2,714	2,731
Min	25,0	-45,0	30,0	-40,0
Median	80,00	15,00	85,00	10,00
Max	100,0	75,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	-3,47			
MW-Unterschied p-Wert	0,3993			
Gepoolter SEM	4,0985			
Hedges' g	-0,1690			
Hedges' g SEM	0,2014			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5687; 0,2306			
60 Wochen^c				
n	50	50	51	51
MW	72,80	12,10	77,45	8,14
SD	20,207	20,002	19,062	18,867
SEM	2,858	2,829	2,669	2,642
Min	30,0	-30,0	20,0	-40,0
Median	75,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	65,0	100,0	55,0
MW-Unterschied	-3,96			
MW-Unterschied p-Wert	0,3088			
Gepoolter SEM	3,8708			
Hedges' g	-0,2022			
Hedges' g SEM	0,1995			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g 95 %-KI	-0,5981; 0,1937			
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	55	-	59	-
MW	63,24	-	62,37	-
SD	28,320	-	28,982	-
SEM	3,819	-	3,773	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	75,00	-	65,00	-
Max	95,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	50	50	52	52
MW	66,30	2,23	70,67	9,23
SD	27,401	24,669	25,069	24,180
SEM	3,875	3,489	3,476	3,353
Min	5,0	-80,0	0,0	-50,0
Median	75,00	0,00	77,50	2,50
Max	100,0	60,0	100,0	80,0
MW-Unterschied	7,00			
MW-Unterschied p-Wert	0,1511			
Gepoolter SEM	4,8390			
Hedges' g	0,2845			
Hedges' g SEM	0,1991			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1105; 0,6794			
52 Wochen				
n	49	49	51	51
MW	67,76	5,71	69,72	8,83
SD	30,018	23,541	26,251	26,184
SEM	4,288	3,363	3,676	3,667
Min	0,0	-85,0	0,0	-35,0
Median	80,00	10,00	75,00	5,00
Max	100,0	55,0	100,0	85,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	3,12			
MW-Unterschied p-Wert	0,5321			
Gepoolter SEM	4,9756			
Hedges' g	0,1242			
Hedges' g SEM	0,2002			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2731; 0,5216			
60 Wochen^c				
n	50	50	51	51
MW	66,30	4,83	71,76	10,88
SD	30,133	26,835	26,736	26,622
SEM	4,261	3,795	3,744	3,728
Min	0,0	-85,0	0,0	-35,0
Median	75,00	2,50	80,00	5,00
Max	100,0	70,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	6,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,2582			
Gepoolter SEM	5,3198			
Hedges' g	0,2246			
Hedges' g SEM	0,1996			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1715; 0,6208			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	55	-	59	-
MW	67,12	-	68,08	-
SD	29,677	-	29,893	-
SEM	4,002	-	3,892	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	75,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	50	50	52	52
MW	66,17	-0,17	74,52	5,45

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	29,758	33,902	28,793	31,523
SEM	4,208	4,794	3,993	4,371
Min	0,0	-83,3	0,0	-75,0
Median	70,83	0,00	79,17	0,00
Max	100,0	75,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	5,62			
MW-Unterschied p-Wert	0,3884			
Gepoolter SEM	6,4875			
Hedges' g	0,1705			
Hedges' g SEM	0,1984			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2231; 0,5642			
52 Wochen				
n	49	49	51	51
MW	69,56	3,06	79,25	9,80
SD	31,894	35,871	24,685	29,236
SEM	4,556	5,124	3,457	4,094
Min	0,0	-75,0	16,7	-50,0
Median	75,00	0,00	91,67	0,00
Max	100,0	75,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	6,74			
MW-Unterschied p-Wert	0,3066			
Gepoolter SEM	6,5587			
Hedges' g	0,2048			
Hedges' g SEM	0,2006			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1932; 0,6028			
60 Wochen^c				
n	50	50	51	51
MW	71,17	4,67	78,76	9,31
SD	31,551	36,115	24,342	28,070
SEM	4,462	5,107	3,409	3,931
Min	0,0	-83,3	16,7	-41,7
Median	79,17	0,00	91,67	0,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	100,0	75,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	4,64			
MW-Unterschied p-Wert	0,4732			
Gepoolter SEM	6,4447			
Hedges' g	0,1425			
Hedges' g SEM	0,1993			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2528; 0,5379			
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	55	-	59	-
MW	45,57	-	47,03	-
SD	30,893	-	31,408	-
SEM	4,166	-	4,089	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	43,75	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	50	50	52	52
MW	51,63	6,25	64,90	15,38
SD	30,221	33,999	28,632	32,733
SEM	4,274	4,808	3,971	4,539
Min	0,0	-62,5	0,0	-50,0
Median	50,00	0,00	68,75	12,50
Max	100,0	68,8	100,0	81,3
MW-Unterschied	9,13			
MW-Unterschied p-Wert	0,1704			
Gepoolter SEM	6,6121			
Hedges' g	0,2716			
Hedges' g SEM	0,1990			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1231; 0,6664			
52 Wochen				
n	49	49	51	51

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	56,89	14,03	65,44	15,32
SD	33,784	32,589	27,567	31,383
SEM	4,826	4,656	3,860	4,394
Min	0,0	-75,0	0,0	-37,5
Median	56,25	18,75	62,50	18,75
Max	100,0	68,8	100,0	100,0
MW-Unterschied	1,29			
MW-Unterschied p-Wert	0,8407			
Gepoolter SEM	6,4020			
Hedges' g	0,0400			
Hedges' g SEM	0,2001			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3570; 0,4370			
60 Wochen^c				
n	50	50	51	51
MW	58,00	14,13	67,77	17,65
SD	32,807	34,088	28,239	35,282
SEM	4,640	4,821	3,954	4,941
Min	0,0	-75,0	0,0	-50,0
Median	62,50	15,63	68,75	12,50
Max	100,0	93,8	100,0	100,0
MW-Unterschied	3,52			
MW-Unterschied p-Wert	0,6113			
Gepoolter SEM	6,9033			
Hedges' g	0,1007			
Hedges' g SEM	0,1991			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2945; 0,4958			
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	54	-	59	-
MW	56,71	-	61,23	-
SD	33,269	-	31,288	-
SEM	4,527	-	4,073	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	49	49	52	52
MW	65,82	7,91	77,16	16,35
SD	31,846	31,632	24,470	28,818
SEM	4,549	4,519	3,393	3,996
Min	0,0	-75,0	0,0	-37,5
Median	62,50	0,00	87,50	12,50
Max	100,0	75,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	8,44			
MW-Unterschied p-Wert	0,1649			
Gepoolter SEM	6,0324			
Hedges' g	0,2772			
Hedges' g SEM	0,2000			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1197; 0,6742			
52 Wochen				
n	49	49	50	50
MW	71,43	16,07	81,75	21,25
SD	31,664	30,512	23,448	33,811
SEM	4,523	4,359	3,316	4,782
Min	0,0	-62,5	12,5	-50,0
Median	87,50	12,50	93,75	12,50
Max	100,0	75,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,18			
MW-Unterschied p-Wert	0,4254			
Gepoolter SEM	6,4706			
Hedges' g	0,1595			
Hedges' g SEM	0,2013			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2401; 0,5591			
60 Wochen^c				

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	49	49	51	51
MW	72,70	17,35	77,70	17,40
SD	32,941	35,246	26,612	30,830
SEM	4,706	5,035	3,726	4,317
Min	0,0	-87,5	0,0	-37,5
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	0,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,9940			
Gepoolter SEM	6,6323			
Hedges' g	0,0015			
Hedges' g SEM	0,2000			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3955; 0,3985			
Vitalität				
Baseline^b				
n	55	-	59	-
MW	39,47	-	47,67	-
SD	24,181	-	24,342	-
SEM	3,261	-	3,169	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	31,25	-	43,75	-
Max	93,8	-	100,0	-
26 Wochen				
n	50	50	52	52
MW	49,25	10,08	57,17	9,46
SD	23,644	24,684	22,409	26,315
SEM	3,344	3,491	3,108	3,649
Min	6,3	-37,5	6,3	-50,0
Median	50,00	12,50	59,38	6,25
Max	93,8	68,8	100,0	62,5
MW-Unterschied	-0,62			
MW-Unterschied p-Wert	0,9025			

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	5,0500			
Hedges' g	-0,0241			
Hedges' g SEM	0,1981			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4171; 0,3689			
52 Wochen				
n	49	49	50	50
MW	52,55	13,90	59,88	11,38
SD	25,893	24,114	22,235	27,799
SEM	3,699	3,445	3,145	3,931
Min	0,0	-37,5	6,3	-50,0
Median	56,25	12,50	62,50	9,38
Max	93,8	62,5	100,0	62,5
MW-Unterschied	-2,52			
MW-Unterschied p-Wert	0,6308			
Gepoolter SEM	5,2269			
Hedges' g	-0,0960			
Hedges' g SEM	0,2011			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4952; 0,3032			
60 Wochen^c				
n	50	50	51	51
MW	52,63	13,08	61,40	13,11
SD	23,794	25,702	20,144	25,625
SEM	3,365	3,635	2,821	3,588
Min	6,3	-31,3	6,3	-37,5
Median	50,00	12,50	62,50	12,50
Max	100,0	68,8	100,0	68,8
MW-Unterschied	0,03			
MW-Unterschied p-Wert	0,9953			
Gepoolter SEM	5,1075			
Hedges' g	0,0012			
Hedges' g SEM	0,1990			
Hedges' g	-0,3937; 0,3961			

	Prednison ^a (N = 57)		Avacopan ^a (N = 59)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
95 %-KI				
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-188 fasst die Ergebnisse der Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation zusammen.

Bei den Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation lag der mentale Gesamtscore zur Baseline bei 54/57 Patienten der Prednison-Gruppe bei mittleren 41,19 Punkten (SD = 13,58) und bei 59/59 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 45,23 Punkten (SD = 12,54). Zu Studienwoche 26 erhöhte sich der Mittelwert des mentalen Gesamtscores geringfügig im Vergleich zur Baseline, und zwar bei 49/57 Patienten der Prednison-Gruppe um 3,97 Punkte auf 44,61 Punkte (SD = 11,72) und bei 52/59 Patienten der Avacopan-Gruppe um 3,94 Punkte auf 49,02 Punkte (SD = 11,98). Zu Studienwoche 52 betrug der mittlere mentale Gesamtscore bei 49/57 Patienten der Prednison-Gruppe 47,19 Punkte (SD = 12,71) und bei 50/59 Patienten der Avacopan-Gruppe 51,84 Punkte (SD = 10,47), was einer Erhöhung von 5,91 Punkten bzw. 6,39 Punkten im Schnitt entsprach.

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60, in der kein Avacopan oder Prednison verabreicht wurde, stieg der mittlere mentale Gesamtscore weiter geringfügig im Vergleich zur Baseline an. Bei 49/57 Patienten der Prednison-Gruppe lag Änderung von durchschnittlich 6,26 Punkten auf 47,54 Punkte (SD = 11,71) und bei 51/59 Patienten der Avacopan-Gruppe von 5,22 Punkten auf 50,57 Punkte (SD = 10,97) vor. Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb die Punktzahl des mentalen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung konstant und verringerte sich geringfügig ohne Avacopan-Behandlung.

In den Unterkategorien der mentalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation wurden in der Vitalität, der soziale Funktionsfähigkeit, der emotionale Rollenfunktion und dem psychischen Wohlbefinden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden.

Der mittlere körperliche Gesamtscore betrug bei den Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation zur Baseline bei 54/57 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt 39,11 Punkte (SD = 10,90) und bei 59/59 Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich

39,51 Punkte (SD = 10,69). Zu Studienwoche 26 verbesserte sich der körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 98/57 Patienten der Prednison-Gruppe lediglich um mittlere 1,76 Punkte auf 41,26 Punkte (SD = 10,72) und bei 52/59 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 4,28 Punkte auf 44,22 Punkte (SD = 9,25). Zu Studienwoche 52 wurde bei 49/57 Patienten der Prednison-Gruppe ein körperlicher Gesamtscore im Schnitt von 41,41 Punkten (SD = 12,35) bei 50/59 Patienten der Avacopan-Gruppe von 43,38 Punkten (SD = 9,71) berichtet, was einer Änderung von mittleren 3,20 Punkten bzw. 3,41 Punkten entsprach.

In der Nachbeobachtungszeit, in der die Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation keine Avacopan- oder Prednison-Medikation erhielten, erhöhte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores geringfügig im Vergleich zur Baseline, hier bei 49/57 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 2,99 Punkte auf 41,20 Punkte (SD = 11,98) und bei 51/59 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt um 4,75 Punkte auf 44,60 Punkte (SD = 10,12). Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb die Punktzahl des körperlichen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung vergleichbar, während sich dieser ohne Avacopan-Behandlung minimal verbesserte.

In den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeinen Gesundheitswahrnehmung lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Begleitmedikation

Insgesamt stieg der mentale Gesamtscore bei den Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation in beiden Behandlungsgruppen über die Zeit im Vergleich zur Baseline an. Die erzielten Werte waren zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, es lagen auch in den Unterkategorien keine signifikanten Unterschiede vor. Der mentale Gesamtscore wurde somit von den Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation beider Behandlungsarme ähnlich eingeschätzt.

Über die Zeit erhöhte sich in beiden Behandlungsgruppen auch der körperliche Gesamtscore bei den Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation im Vergleich zur Baseline, jedoch statistisch signifikant ($p = 0,05$) stärker in der Avacopan-Gruppe zu Studienwoche 26 und knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,09$) zu Studienwoche 52. Zur Nachbeobachtungsphase erreichte die Avacopan-Gruppe ebenfalls numerisch (MW-Unterschied 2,71 Punkte) einen höheren körperlichen Gesamtscore als die Patienten der Prednison-Gruppe. In den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion und körperliche Schmerzen lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor. Wo hingegen in der Unterkategorie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zu Studienwoche 26 mit einem Unterschied von 5,54 Punkten ($p = 0,05$) und zu Studienwoche 52 mit einem Unterschied von 6,60 Punkten ($p = 0,02$) ein statistisch signifikant höherer Gesamtscore in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe verzeichnet wurde. Somit wurde der körperliche

Gesamtscore von Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation in der Avacopan-Gruppe höher als in der Prednison-Gruppe eingestuft.

Innerhalb der Subgruppe der Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation stieg der mentale Gesamtscore in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline über die Zeit an. Es konnte jedoch zu keiner Zeit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Auch in den Unterkategorien Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychischen Wohlbefinden gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit war die mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Insgesamt verbesserte sich auch der körperliche Gesamtscore bei Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation im Vergleich zur Baseline über die Zeit. Jedoch konnten auch hier weder im Gesamtscore noch in den Unterkategorien statistisch signifikante oder numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gefunden werden. Somit haben die Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation den körperlichen Gesamtscore in beiden Behandlungsgruppen ähnlich bewertet.

In den Subgruppen nach Begleitmedikation konnte zusammenfassend in beiden Subgruppen eine Verbesserung des mentalen und körperlichen Gesamtscores festgestellt werden. Zwischen der Avacopan-Gruppe und Prednison-Gruppe gab es in beiden Subgruppen keine statistisch signifikanten oder numerischen Unterschiede im mentalen Gesamtscore. Diese wurde somit in beiden Gruppen von den Patienten ähnlich eingeschätzt. Der körperliche Gesamtscore verbesserte sich bei den Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation verbesserte sich dagegen der körperliche Gesamtscore zu Woche 26 und in der Unterkategorie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zu Studienwoche 26 und zu Studienwoche 52 statistisch signifikant mehr in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Im Vergleich der beiden Subgruppen wurde die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation positiver in der Avacopan-Gruppe eingeschätzt.

Subgruppen nach AAV-Typ

Tabelle 4-189: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit GPA

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	88	-	91	-

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	42,202	-	44,368	-
SD	13,9153	-	12,0300	-
SEM	1,4834	-	1,2611	-
Min	13,93	-	15,05	-
Median	42,687	-	44,282	-
Max	71,31	-	65,51	-
26 Wochen				
n	83	83	83	83
MW	47,413	4,675	49,840	5,433
SD	11,0946	13,1423	9,4257	11,2464
SEM	1,2178	1,4426	1,0346	1,2345
Min	19,69	-30,52	24,41	-22,84
Median	50,632	4,784	52,536	3,583
Max	66,63	40,11	63,51	33,30
MW-Unterschied	0,76			
MW-Unterschied p-Wert	0,6903			
Gepoolter SEM	1,8987			
Hedges' g	0,0617			
Hedges' g SEM	0,1553			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2449; 0,3683			
52 Wochen				
n	82	82	79	79
MW	48,968	6,147	50,098	6,030
SD	10,3465	12,6167	9,4508	11,4987
SEM	1,1426	1,3933	1,0633	1,2937
Min	17,77	-19,97	30,05	-16,25
Median	50,651	3,630	52,372	4,704
Max	66,30	42,31	64,65	32,82
MW-Unterschied	-0,12			
MW-Unterschied p-Wert	0,9510			
Gepoolter SEM	1,9013			
Hedges' g	-0,0096			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	0,1577			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3210; 0,3017			
60 Wochen^c				
n	82	82	80	80
MW	48,550	6,304	49,089	4,817
SD	10,7791	12,8418	10,9028	11,3735
SEM	1,1904	1,4181	1,2190	1,2716
Min	18,83	-39,23	16,22	-20,23
Median	50,894	5,092	51,260	3,639
Max	62,30	45,13	66,44	41,22
MW-Unterschied	-1,49			
MW-Unterschied p-Wert	0,4361			
Gepoolter SEM	1,9047			
Hedges' g	-0,1219			
Hedges' g SEM	0,1573			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4326; 0,1887			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	88	-	90	-
MW	39,913	-	36,989	-
SD	10,6837	-	9,4842	-
SEM	1,1389	-	0,9997	-
Min	12,57	-	17,65	-
Median	41,562	-	37,117	-
Max	60,32	-	62,03	-
26 Wochen				
n	83	83	82	82
MW	42,517	2,803	42,475	5,638
SD	11,4168	10,9359	11,0613	11,2393
SEM	1,2532	1,2004	1,2215	1,2412
Min	8,99	-27,11	16,75	-43,12
Median	44,090	1,560	44,495	4,617

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	59,78	33,05	58,42	31,93
MW-Unterschied	2,84			
MW-Unterschied p-Wert	0,1025			
Gepoolter SEM	1,7267			
Hedges' g	0,2545			
Hedges' g SEM	0,1563			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0542; 0,5632			
52 Wochen				
n	82	82	78	78
MW	44,500	4,990	43,376	6,410
SD	11,1580	11,0078	9,7714	10,3557
SEM	1,2322	1,2156	1,1064	1,1726
Min	10,61	-26,24	19,14	-30,46
Median	46,339	3,610	43,757	6,220
Max	60,88	34,15	61,75	32,99
MW-Unterschied	1,42			
MW-Unterschied p-Wert	0,4018			
Gepoolter SEM	1,6890			
Hedges' g	0,1321			
Hedges' g SEM	0,1583			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1806; 0,4449			
60 Wochen^c				
n	82	82	79	79
MW	44,286	4,603	43,575	6,676
SD	11,2166	11,3854	10,4952	10,4070
SEM	1,2387	1,2573	1,1808	1,1709
Min	14,16	-23,39	16,89	-17,03
Median	43,882	3,277	44,596	5,690
Max	61,37	32,26	59,39	33,65
MW-Unterschied	2,07			
MW-Unterschied p-Wert	0,2294			

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	1,7181			
Hedges' g	0,1890			
Hedges' g SEM	0,1580			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1231; 0,5011			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	89	-	91	-
MW	51,73	-	46,47	-
SD	32,553	-	28,588	-
SEM	3,451	-	2,997	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	41,00	-	41,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	85	85	83	83
MW	65,24	12,58	64,47	18,22
SD	29,422	35,957	30,398	32,785
SEM	3,191	3,900	3,337	3,599
Min	0,0	-88,0	0,0	-78,0
Median	72,00	9,00	72,00	16,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,64			
MW-Unterschied p-Wert	0,2894			
Gepoolter SEM	5,3069			
Hedges' g	0,1631			
Hedges' g SEM	0,1546			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1421; 0,4683			
52 Wochen				
n	83	83	81	81
MW	69,71	18,34	65,04	18,27
SD	28,194	34,771	29,469	33,272
SEM	3,095	3,817	3,274	3,697

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	0,0	-80,0	0,0	-69,0
Median	72,00	20,00	62,00	16,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	-0,07			
MW-Unterschied p-Wert	0,9895			
Gepoolter SEM	5,3139			
Hedges' g	-0,0020			
Hedges' g SEM	0,1562			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3105; 0,3064			
60 Wochen^c				
n	83	83	80	80
MW	70,12	18,75	65,45	18,38
SD	26,896	34,809	29,534	29,653
SEM	2,952	3,821	3,302	3,315
Min	12,0	-68,0	0,0	-59,0
Median	74,00	19,00	64,00	19,50
Max	100,0	100,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	-0,37			
MW-Unterschied p-Wert	0,9418			
Gepoolter SEM	5,0586			
Hedges' g	-0,0114			
Hedges' g SEM	0,1567			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3208; 0,2980			
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	89	-	91	-
MW	50,33	-	49,34	-
SD	20,715	-	20,696	-
SEM	2,196	-	2,170	-
Min	10,0	-	5,0	-
Median	50,00	-	47,00	-
Max	100,0	-	97,0	-

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
26 Wochen				
n	85	85	83	83
MW	50,26	-0,71	50,97	2,21
SD	21,723	16,856	19,095	19,978
SEM	2,356	1,828	2,096	2,193
Min	10,0	-47,0	10,0	-57,0
Median	47,00	0,00	52,00	5,00
Max	100,0	45,0	95,0	57,0
MW-Unterschied	2,92			
MW-Unterschied p-Wert	0,3079			
Gepoolter SEM	2,8550			
Hedges' g	0,1574			
Hedges' g SEM	0,1546			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1477; 0,4626			
52 Wochen				
n	83	83	81	81
MW	54,67	3,59	54,36	6,36
SD	24,233	17,982	19,916	20,126
SEM	2,660	1,974	2,213	2,236
Min	10,0	-45,0	5,0	-43,0
Median	52,00	5,00	57,00	5,00
Max	100,0	50,0	100,0	57,0
MW-Unterschied	2,77			
MW-Unterschied p-Wert	0,3544			
Gepoolter SEM	2,9827			
Hedges' g	0,1446			
Hedges' g SEM	0,1564			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1642; 0,4534			
60 Wochen^c				
n	83	83	80	80
MW	52,77	2,23	54,30	6,20
SD	25,120	19,159	20,586	19,955

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,757	2,103	2,302	2,231
Min	5,0	-38,0	5,0	-42,0
Median	52,00	2,00	57,00	5,00
Max	100,0	47,0	100,0	62,0
MW-Unterschied	3,97			
MW-Unterschied p-Wert	0,1972			
Gepoolter SEM	3,0659			
Hedges' g	0,2021			
Hedges' g SEM	0,1571			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1081; 0,5123			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	88	-	91	-
MW	62,27	-	67,36	-
SD	22,666	-	18,684	-
SEM	2,416	-	1,959	-
Min	10,0	-	25,0	-
Median	62,50	-	65,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	83	83	83	83
MW	73,19	10,24	76,02	9,22
SD	18,439	19,968	16,634	16,574
SEM	2,024	2,192	1,826	1,819
Min	30,0	-35,0	35,0	-35,0
Median	75,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	60,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	-1,02			
MW-Unterschied p-Wert	0,7207			
Gepoolter SEM	2,8484			
Hedges' g	-0,0553			
Hedges' g SEM	0,1553			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g 95 %-KI	-0,3619; 0,2512			
52 Wochen				
n	82	82	79	79
MW	76,83	13,54	77,06	10,79
SD	17,665	20,192	17,558	16,518
SEM	1,951	2,230	1,975	1,858
Min	25,0	-25,0	35,0	-20,0
Median	85,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	55,0
MW-Unterschied	-2,75			
MW-Unterschied p-Wert	0,3449			
Gepoolter SEM	2,9026			
Hedges' g	-0,1481			
Hedges' g SEM	0,1579			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4599; 0,1637			
60 Wochen^c				
n	82	82	80	80
MW	75,43	13,23	74,72	7,97
SD	18,892	19,315	20,259	17,754
SEM	2,086	2,133	2,265	1,985
Min	30,0	-40,0	20,0	-40,0
Median	80,00	10,00	80,00	10,00
Max	100,0	65,0	100,0	55,0
MW-Unterschied	-5,26			
MW-Unterschied p-Wert	0,0729			
Gepoolter SEM	2,9137			
Hedges' g	-0,2821			
Hedges' g SEM	0,1579			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5939; 0,0298			
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	89	-	90	-
MW	64,83	-	61,91	-
SD	27,025	-	26,637	-
SEM	2,865	-	2,808	-
Min	0,0	-	5,0	-
Median	70,00	-	65,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	85	85	82	82
MW	70,76	6,12	69,80	8,87
SD	26,486	24,621	27,874	26,371
SEM	2,873	2,670	3,078	2,912
Min	10,0	-45,0	0,0	-75,0
Median	80,00	0,00	77,50	5,00
Max	100,0	95,0	100,0	80,0
MW-Unterschied	2,75			
MW-Unterschied p-Wert	0,4874			
Gepoolter SEM	3,9508			
Hedges' g	0,1074			
Hedges' g SEM	0,1549			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1985; 0,4132			
52 Wochen				
n	83	83	80	80
MW	73,67	9,76	71,75	11,73
SD	25,460	24,581	25,263	25,153
SEM	2,795	2,698	2,824	2,812
Min	5,0	-50,0	5,0	-65,0
Median	80,00	5,00	80,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	1,97			
MW-Unterschied p-Wert	0,6139			
Gepoolter SEM	3,8970			

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,0789			
Hedges' g SEM	0,1567			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2307; 0,3884			
60 Wochen^c				
n	83	83	79	79
MW	72,36	8,15	71,93	11,65
SD	26,705	25,007	27,365	27,800
SEM	2,931	2,745	3,079	3,128
Min	0,0	-40,0	0,0	-60,0
Median	80,00	0,00	80,00	5,00
Max	100,0	90,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	3,50			
MW-Unterschied p-Wert	0,4016			
Gepoolter SEM	4,1617			
Hedges' g	0,1319			
Hedges' g SEM	0,1574			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1788; 0,4427			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	89	-	91	-
MW	68,63	-	69,41	-
SD	30,516	-	30,658	-
SEM	3,235	-	3,214	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	75,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	85	85	83	83
MW	73,92	4,51	78,31	8,13
SD	27,240	33,098	25,368	33,561
SEM	2,955	3,590	2,784	3,684
Min	0,0	-100,0	0,0	-75,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	83,33	0,00	91,67	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	3,62			
MW-Unterschied p-Wert	0,4826			
Gepoolter SEM	5,1439			
Hedges' g	0,1081			
Hedges' g SEM	0,1544			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1968; 0,4130			
52 Wochen				
n	83	83	81	81
MW	75,70	6,33	76,65	7,10
SD	24,700	29,379	25,733	32,758
SEM	2,711	3,225	2,859	3,640
Min	0,0	-58,3	16,7	-66,7
Median	75,00	0,00	83,33	0,00
Max	100,0	83,3	100,0	100,0
MW-Unterschied	0,77			
MW-Unterschied p-Wert	0,8744			
Gepoolter SEM	4,8631			
Hedges' g	0,0246			
Hedges' g SEM	0,1562			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2838; 0,3331			
60 Wochen^c				
n	83	83	80	80
MW	75,20	6,43	78,44	8,85
SD	27,546	31,941	27,708	33,263
SEM	3,024	3,506	3,098	3,719
Min	0,0	-75,0	0,0	-100,0
Median	83,33	0,00	100,00	0,00
Max	100,0	91,7	100,0	100,0
MW-Unterschied	2,42			
MW-Unterschied	0,6365			

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	5,1111			
Hedges' g	0,0739			
Hedges' g SEM	0,1567			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2356; 0,3834			
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	89	-	91	-
MW	47,47	-	39,70	-
SD	32,198	-	28,019	-
SEM	3,413	-	2,937	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	43,75	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	85	85	83	83
MW	58,60	11,47	62,80	22,29
SD	29,394	32,114	29,134	35,866
SEM	3,188	3,483	3,198	3,937
Min	0,0	-50,0	0,0	-100,0
Median	56,25	12,50	62,50	18,75
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	10,82			
MW-Unterschied p-Wert	0,0411			
Gepoolter SEM	5,2565			
Hedges' g	0,3166			
Hedges' g SEM	0,1553			
Hedges' g 95 %-KI	0,0100; 0,6232			
52 Wochen				
n	83	83	81	81
MW	64,31	17,47	61,11	20,45
SD	29,372	33,126	29,892	34,700

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	3,224	3,636	3,321	3,856
Min	0,0	-56,3	0,0	-100,0
Median	62,50	18,75	62,50	18,75
Max	100,0	93,8	100,0	100,0
MW-Unterschied	2,98			
MW-Unterschied p-Wert	0,5747			
Gepoolter SEM	5,2999			
Hedges' g	0,0875			
Hedges' g SEM	0,1563			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2211; 0,3960			
60 Wochen^c				
n	83	83	80	80
MW	63,58	16,74	63,20	22,19
SD	30,719	33,966	30,440	35,031
SEM	3,372	3,728	3,403	3,917
Min	0,0	-50,0	0,0	-50,0
Median	62,50	12,50	59,38	18,75
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,45			
MW-Unterschied p-Wert	0,3150			
Gepoolter SEM	5,4075			
Hedges' g	0,1573			
Hedges' g SEM	0,1569			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1526; 0,4672			
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	88	-	91	-
MW	58,24	-	57,14	-
SD	31,423	-	29,939	-
SEM	3,350	-	3,138	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	62,50	-	62,50	-

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	83	83	83	83
MW	73,49	14,76	75,60	18,07
SD	30,581	30,062	26,545	30,322
SEM	3,357	3,300	2,914	3,328
Min	0,0	-62,5	0,0	-62,5
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	3,31			
MW-Unterschied p-Wert	0,4810			
Gepoolter SEM	4,6867			
Hedges' g	0,1091			
Hedges' g SEM	0,1553			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1976; 0,4159			
52 Wochen				
n	82	82	80	80
MW	77,29	18,90	77,97	20,94
SD	28,742	30,822	22,080	31,496
SEM	3,174	3,404	2,469	3,521
Min	0,0	-62,5	12,5	-50,0
Median	87,50	12,50	81,25	25,00
Max	100,0	75,0	100,0	87,5
MW-Unterschied	2,04			
MW-Unterschied p-Wert	0,6776			
Gepoolter SEM	4,8974			
Hedges' g	0,0652			
Hedges' g SEM	0,1572			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2453; 0,3756			
60 Wochen^c				
n	81	81	79	79
MW	77,01	18,36	74,53	17,25

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	27,132	30,624	28,409	33,211
SEM	3,015	3,403	3,196	3,737
Min	0,0	-37,5	0,0	-62,5
Median	87,50	12,50	75,00	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	87,5
MW-Unterschied	-1,11			
MW-Unterschied p-Wert	0,8265			
Gepoolter SEM	5,0543			
Hedges' g	-0,0346			
Hedges' g SEM	0,1581			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3469; 0,2777			
Vitalität				
Baseline^b				
n	88	-	91	-
MW	41,83	-	41,14	-
SD	26,506	-	21,851	-
SEM	2,826	-	2,291	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	37,50	-	37,50	-
Max	100,0	-	93,8	-
26 Wochen				
n	83	83	83	83
MW	50,90	8,58	55,50	14,98
SD	24,560	23,863	21,987	26,837
SEM	2,696	2,619	2,413	2,946
Min	0,0	-68,8	6,3	-50,0
Median	56,25	6,25	56,25	12,50
Max	100,0	68,8	100,0	75,0
MW-Unterschied	6,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,1064			
Gepoolter SEM	3,9418			
Hedges' g	0,2509			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	0,1558			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0568; 0,5586			
52 Wochen				
n	82	82	79	79
MW	55,72	13,57	56,65	15,66
SD	25,932	24,841	21,025	25,767
SEM	2,864	2,743	2,365	2,899
Min	0,0	-43,8	12,5	-56,3
Median	56,25	6,25	56,25	12,50
Max	100,0	81,3	100,0	75,0
MW-Unterschied	2,09			
MW-Unterschied p-Wert	0,6012			
Gepoolter SEM	3,9910			
Hedges' g	0,0822			
Hedges' g SEM	0,1577			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2293; 0,3937			
60 Wochen^c				
n	82	82	80	80
MW	54,65	13,11	55,31	14,38
SD	24,529	25,640	22,831	26,673
SEM	2,709	2,831	2,553	2,982
Min	0,0	-50,0	6,3	-56,3
Median	56,25	12,50	56,25	12,50
Max	100,0	68,8	100,0	75,0
MW-Unterschied	1,27			
MW-Unterschied p-Wert	0,7578			
Gepoolter SEM	4,1118			
Hedges' g	0,0483			
Hedges' g SEM	0,1572			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2621; 0,3587			
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW:				

Prednison ^a (N = 90)		Avacopan ^a (N = 91)	
Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall			
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.			
^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.			
^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.			

Tabelle 4-189 beschreibt die Ergebnisse der Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit GPA.

Bei den Patienten mit GPA stand der mentale Gesamtscore zur Baseline bei 88/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich bei 42,20 Punkten (SD = 13,92) und bei 91/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 44,37 Punkten (SD = 12,03). Zu Studienwoche 26 stieg der mentale Gesamtscore leicht im Vergleich zur Baseline an, und zwar bei 83/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe um 4,68 Punkte auf 47,41 Punkte (SD = 11,09) und bei 83/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um 5,43 Punkte auf 49,84 Punkte (SD = 9,43). Zu Studienwoche 52 erhöhte sich der mittlere mentale Gesamtscore minimal im Vergleich zur Baseline bei 82/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 6,15 Punkte auf 48,97 Punkte (SD = 10,35) und bei 79/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich um 6,03 Punkte auf 50,10 Punkte (SD = 9,45).

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 ohne Avacopan- oder Prednison-Medikation verbesserte sich der mittlere mentale Gesamtscore geringfügig weiter im Vergleich zur Baseline. Bei 82/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe wurde eine Änderung von durchschnittlich 6,30 Punkten auf 48,55 Punkte (SD = 10,78) und bei 80/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe von mittleren 4,82 Punkten auf 49,09 Punkte (SD = 10,90). Vergleicht man nun Studienwoche 52 mit der Nachbeobachtungszeit, blieb die Punktzahl des mentalen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung vergleichbar und verringerte sich geringfügig ohne Avacopan-Behandlung.

In den Unterkategorien der mentalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit GPA wurden in allen Kategorien (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychischen Wohlbefinden) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Der mittlere körperliche Gesamtscore lag bei den Patienten mit GPA zur Baseline bei 88/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe bei 39,91 Punkten (SD = 10,68) und bei 90/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 36,99 Punkten (SD = 9,48). Der körperliche Gesamtscore änderte sich im Schnitt zu Studienwoche 26 im Vergleich zur Baseline bei 83/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 2,80 Punkte auf 42,52 Punkte (SD = 11,42)

und bei 82/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um 5,64 Punkte auf 42,48 Punkte (SD = 11,06). In Studienwoche 52 erhöhte sich der Mittelwert im Vergleich zur Baseline minimal, und zwar bei 82/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 4,99 Punkte auf 44,50 Punkte (SD = 11,16) und bei 78/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 6,41 Punkte auf 43,38 Punkte (SD = 9,77).

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit, in der die Patienten mit GPA keine Avacopan- oder Prednison-Behandlung erhielten, erhöhte sich der Mittelwert des körperliche Gesamtscores geringfügig im Vergleich zur Baseline. Bei 82/90 GPA-Patienten der Prednison-Gruppe wurde eine Änderung um mittlere 4,60 Punkte auf 44,29 Punkte (SD = 11,22) und bei 79/91 GPA-Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt um 6,68 Punkte auf 43,58 Punkte (SD = 10,50) berichtet. Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb der körperliche Gesamtscore ohne Avacopan- und Prednison-Behandlung in beiden Behandlungsgruppen stabil.

In den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und allgemeinen Gesundheitswahrnehmung lagen keine signifikanten Behandlungsunterschiede vor. Innerhalb der Unterkategorie der körperlichen Rollenfunktion war der Unterschied zu Studienwoche 26 von 10,82 Punkten zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,04$) und zudem, durch einen Unterschied von mehr als 10 Punkten auch klinisch relevant. Somit war unter der Behandlung mit Avacopan eine klinische relevante Verbesserung der körperlichen Rollenfunktion bei GPA-Patienten zu Studienwoche 26 eingetreten.

Tabelle 4-190: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPA

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	72	-	75	-
MW	42,056	-	43,953	-
SD	12,6118	-	13,4512	-
SEM	1,4863	-	1,5532	-
Min	10,33	-	9,88	-
Median	41,793	-	46,051	-
Max	62,98	-	69,27	-
26 Wochen				
n	64	64	71	71
MW	46,527	4,783	48,935	4,906

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	12,0615	14,7839	11,9380	12,3714
SEM	1,5077	1,8480	1,4168	1,4682
Min	12,99	-30,57	8,58	-29,68
Median	46,770	3,792	51,329	2,748
Max	67,35	56,04	67,72	30,46
MW-Unterschied	0,12			
MW-Unterschied p-Wert	0,9585			
Gepoolter SEM	2,3602			
Hedges' g	0,0090			
Hedges' g SEM	0,1724			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3319; 0,3499			
52 Wochen				
n	62	62	69	69
MW	48,537	6,523	51,714	7,748
SD	11,3535	14,5398	10,1578	13,0340
SEM	1,4419	1,8466	1,2229	1,5691
Min	16,08	-33,82	27,97	-28,59
Median	48,782	7,133	54,560	5,059
Max	66,42	53,21	72,17	38,00
MW-Unterschied	1,23			
MW-Unterschied p-Wert	0,6141			
Gepoolter SEM	2,4232			
Hedges' g	0,0885			
Hedges' g SEM	0,1751			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2579; 0,4349			
60 Wochen^c				
n	63	63	70	70
MW	48,468	6,478	49,770	5,780
SD	11,2599	14,1207	10,9729	13,0436
SEM	1,4186	1,7790	1,3115	1,5590
Min	17,04	-21,95	18,39	-21,35
Median	49,350	7,383	52,248	3,722

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	65,68	54,62	65,96	32,85
MW-Unterschied	-0,70			
MW-Unterschied p-Wert	0,7684			
Gepoolter SEM	2,3654			
Hedges' g	-0,0512			
Hedges' g SEM	0,1737			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3948; 0,2924			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	72	-	75	-
MW	40,406	-	41,932	-
SD	10,3058	-	10,6108	-
SEM	1,2145	-	1,2252	-
Min	12,16	-	14,41	-
Median	40,788	-	42,547	-
Max	60,43	-	62,72	-
26 Wochen				
n	64	64	71	71
MW	41,449	0,496	46,108	3,732
SD	8,9978	10,3054	9,0119	9,8204
SEM	1,1247	1,2882	1,0695	1,1655
Min	20,09	-23,62	20,60	-12,52
Median	42,120	0,234	47,164	3,090
Max	57,14	21,45	60,52	32,97
MW-Unterschied	3,24			
MW-Unterschied p-Wert	0,0647			
Gepoolter SEM	1,7372			
Hedges' g	0,3201			
Hedges' g SEM	0,1735			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0230; 0,6632			
52 Wochen				
n	62	62	69	69

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	41,273	1,370	46,351	4,026
SD	10,1090	10,7959	9,4668	11,6550
SEM	1,2838	1,3711	1,1397	1,4031
Min	9,84	-33,28	18,65	-20,63
Median	42,313	2,561	48,359	1,290
Max	58,59	22,21	60,56	33,53
MW-Unterschied	2,66			
MW-Unterschied p-Wert	0,1781			
Gepoolter SEM	1,9618			
Hedges' g	0,2346			
Hedges' g SEM	0,1756			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1128; 0,5820			
60 Wochen^c				
n	63	63	70	70
MW	42,160	2,268	46,663	4,283
SD	10,1713	11,2902	8,9376	11,3837
SEM	1,2815	1,4224	1,0682	1,3606
Min	15,42	-35,57	25,83	-21,61
Median	43,260	3,265	49,027	2,043
Max	60,31	29,43	61,35	35,97
MW-Unterschied	2,02			
MW-Unterschied p-Wert	0,3079			
Gepoolter SEM	1,9684			
Hedges' g	0,1767			
Hedges' g SEM	0,1740			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1675; 0,5209			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	72	-	75	-
MW	53,93	-	57,39	-
SD	33,129	-	32,106	-
SEM	3,904	-	3,707	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	0,0	-	0,0	-
Median	51,50	-	62,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	64	64	71	71
MW	62,02	8,78	71,35	12,76
SD	25,006	34,454	24,455	32,921
SEM	3,126	4,307	2,902	3,907
Min	22,0	-69,0	22,0	-49,0
Median	61,50	0,50	74,00	10,00
Max	100,0	90,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	3,98			
MW-Unterschied p-Wert	0,4949			
Gepoolter SEM	5,8151			
Hedges' g	0,1176			
Hedges' g SEM	0,1725			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2236; 0,4588			
52 Wochen				
n	62	62	69	69
MW	59,63	9,26	73,30	15,16
SD	25,781	36,708	24,781	36,388
SEM	3,274	4,662	2,983	4,381
Min	0,0	-100,0	22,0	-68,0
Median	62,00	12,00	74,00	6,00
Max	100,0	64,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,90			
MW-Unterschied p-Wert	0,3581			
Gepoolter SEM	6,3975			
Hedges' g	0,1605			
Hedges' g SEM	0,1753			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1863; 0,5073			
60 Wochen^c				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	62	62	70	70
MW	62,15	12,47	72,24	13,87
SD	25,933	38,393	24,989	33,311
SEM	3,293	4,876	2,987	3,981
Min	0,0	-78,0	12,0	-59,0
Median	62,00	9,00	74,00	0,00
Max	100,0	90,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	1,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,8243			
Gepoolter SEM	6,2947			
Hedges' g	0,0389			
Hedges' g SEM	0,1744			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3062; 0,3840			
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	72	-	75	-
MW	52,08	-	53,99	-
SD	17,250	-	20,441	-
SEM	2,033	-	2,360	-
Min	17,0	-	5,0	-
Median	52,00	-	57,00	-
Max	82,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	63	63	71	71
MW	48,68	-4,68	59,07	4,46
SD	18,439	20,228	20,652	19,913
SEM	2,323	2,549	2,451	2,363
Min	10,0	-47,0	20,0	-35,0
Median	50,00	-5,00	57,00	5,00
Max	92,0	42,0	97,0	92,0
MW-Unterschied	9,14			
MW-Unterschied p-Wert	0,0096			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	3,4758			
Hedges' g	0,4530			
Hedges' g SEM	0,1753			
Hedges' g 95 %-KI	0,1063; 0,7997			
52 Wochen				
n	62	62	69	69
MW	49,66	-2,73	60,80	6,33
SD	19,555	21,031	20,691	22,672
SEM	2,483	2,671	2,491	2,729
Min	5,0	-52,0	15,0	-50,0
Median	52,00	0,00	62,00	5,00
Max	92,0	37,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	9,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,0191			
Gepoolter SEM	3,8186			
Hedges' g	0,4111			
Hedges' g SEM	0,1768			
Hedges' g 95 %-KI	0,0613; 0,7610			
60 Wochen^c				
n	63	63	70	70
MW	49,98	-2,21	59,27	4,69
SD	19,582	21,755	19,714	21,471
SEM	2,467	2,741	2,356	2,566
Min	10,0	-55,0	10,0	-52,0
Median	50,00	-3,00	62,00	5,00
Max	82,0	57,0	100,0	70,0
MW-Unterschied	6,90			
MW-Unterschied p-Wert	0,0684			
Gepoolter SEM	3,7547			
Hedges' g	0,3175			
Hedges' g SEM	0,1748			
Hedges' g	-0,0282; 0,6632			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
95 %-KI				
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	73	-	75	-
MW	62,88	-	67,00	-
SD	22,188	-	22,010	-
SEM	2,597	-	2,542	-
Min	0,0	-	5,0	-
Median	65,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	65	65	71	71
MW	70,38	8,08	75,77	8,31
SD	20,885	23,397	19,136	17,381
SEM	2,590	2,902	2,271	2,063
Min	10,0	-50,0	10,0	-50,0
Median	75,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	0,23			
MW-Unterschied p-Wert	0,9486			
Gepoolter SEM	3,5606			
Hedges' g	0,0112			
Hedges' g SEM	0,1717			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3284; 0,3507			
52 Wochen				
n	62	62	69	69
MW	73,51	10,36	79,42	12,17
SD	18,374	23,276	18,422	19,731
SEM	2,333	2,956	2,218	2,375
Min	25,0	-45,0	30,0	-40,0
Median	75,00	10,00	85,00	10,00
Max	100,0	80,0	100,0	65,0
MW-Unterschied	1,81			

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,6339			
p-Wert				
Gepoolter SEM	3,7919			
Hedges' g	0,0838			
Hedges' g SEM	0,1751			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2626; 0,4302			
60 Wochen^c				
n	64	64	70	70
MW	73,36	10,00	77,14	9,86
SD	19,004	23,316	19,140	19,945
SEM	2,376	2,915	2,288	2,384
Min	15,0	-50,0	20,0	-40,0
Median	75,00	7,50	80,00	5,00
Max	100,0	95,0	100,0	60,0
MW-Unterschied	-0,14			
MW-Unterschied	0,9704			
p-Wert				
Gepoolter SEM	3,7657			
Hedges' g	-0,0064			
Hedges' g SEM	0,1729			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3485; 0,3357			
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	73	-	75	-
MW	63,20	-	65,93	-
SD	27,778	-	27,035	-
SEM	3,251	-	3,122	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	75,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	65	65	71	71
MW	64,15	-0,75	74,38	7,90
SD	25,242	30,953	22,936	22,637

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	3,131	3,839	2,722	2,687
Min	0,0	-80,0	0,0	-50,0
Median	75,00	0,00	80,00	0,00
Max	100,0	75,0	100,0	80,0
MW-Unterschied	8,65			
MW-Unterschied p-Wert	0,0671			
Gepoolter SEM	4,6859			
Hedges' g	0,3194			
Hedges' g SEM	0,1728			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0223; 0,6611			
52 Wochen				
n	62	62	69	69
MW	66,44	3,29	76,46	10,08
SD	25,965	30,751	24,004	24,963
SEM	3,298	3,905	2,890	3,005
Min	0,0	-85,0	0,0	-35,0
Median	72,50	0,00	85,00	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	85,0
MW-Unterschied	6,79			
MW-Unterschied p-Wert	0,1706			
Gepoolter SEM	4,9274			
Hedges' g	0,2424			
Hedges' g SEM	0,1756			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1051; 0,5899			
60 Wochen^c				
n	64	64	70	70
MW	68,20	5,56	76,57	9,93
SD	24,966	29,175	24,040	25,855
SEM	3,121	3,647	2,873	3,090
Min	0,0	-85,0	0,0	-40,0
Median	75,00	5,00	85,00	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	90,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	4,37			
MW-Unterschied p-Wert	0,3623			
Gepoolter SEM	4,7800			
Hedges' g	0,1581			
Hedges' g SEM	0,1732			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1846; 0,5007			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	73	-	75	-
MW	65,18	-	65,78	-
SD	29,343	-	29,813	-
SEM	3,434	-	3,443	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	58,33	-	58,33	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	65	65	71	71
MW	67,82	3,33	75,94	10,21
SD	30,258	39,441	26,821	28,284
SEM	3,753	4,892	3,183	3,357
Min	0,0	-91,7	0,0	-66,7
Median	75,00	0,00	83,33	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	6,88			
MW-Unterschied p-Wert	0,2483			
Gepoolter SEM	5,9331			
Hedges' g	0,2008			
Hedges' g SEM	0,1721			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1396; 0,5412			
52 Wochen				
n	62	62	69	69
MW	72,98	8,74	81,76	16,06

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	27,728	36,196	23,012	27,908
SEM	3,522	4,597	2,770	3,360
Min	0,0	-75,0	25,0	-41,7
Median	75,00	8,33	100,00	8,33
Max	100,0	100,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	7,32			
MW-Unterschied p-Wert	0,2009			
Gepoolter SEM	5,6940			
Hedges' g	0,2267			
Hedges' g SEM	0,1756			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1206; 0,5741			
60 Wochen^c				
n	64	64	70	70
MW	74,09	10,16	79,29	13,33
SD	28,215	38,043	24,399	32,241
SEM	3,527	4,755	2,916	3,853
Min	0,0	-100,0	16,7	-50,0
Median	79,17	12,50	87,50	8,33
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	3,17			
MW-Unterschied p-Wert	0,6053			
Gepoolter SEM	6,1201			
Hedges' g	0,0897			
Hedges' g SEM	0,1730			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2525; 0,4320			
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	73	-	75	-
MW	47,52	-	53,81	-
SD	30,114	-	31,849	-
SEM	3,525	-	3,678	-
Min	0,0	-	0,0	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	50,00	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	65	65	71	71
MW	56,83	8,75	69,01	14,11
SD	27,214	34,953	26,399	30,637
SEM	3,376	4,335	3,133	3,636
Min	0,0	-62,5	6,3	-50,0
Median	62,50	6,25	68,75	12,50
Max	100,0	81,3	100,0	93,8
MW-Unterschied	5,36			
MW-Unterschied p-Wert	0,3452			
Gepoolter SEM	5,6580			
Hedges' g	0,1627			
Hedges' g SEM	0,1719			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1774; 0,5027			
52 Wochen				
n	62	62	69	69
MW	59,98	13,10	71,47	16,43
SD	29,478	32,103	27,442	32,839
SEM	3,744	4,077	3,304	3,953
Min	0,0	-75,0	0,0	-37,5
Median	59,38	9,38	75,00	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	3,33			
MW-Unterschied p-Wert	0,5586			
Gepoolter SEM	5,6787			
Hedges' g	0,1019			
Hedges' g SEM	0,1751			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2446; 0,4483			
60 Wochen^c				
n	64	64	70	70

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	62,47	14,81	72,32	17,35
SD	28,232	34,707	25,727	33,710
SEM	3,529	4,338	3,075	4,029
Min	0,0	-75,0	12,5	-50,0
Median	68,75	14,58	78,13	12,50
Max	100,0	93,8	100,0	100,0
MW-Unterschied	2,54			
MW-Unterschied p-Wert	0,6686			
Gepoolter SEM	5,9204			
Hedges' g	0,0739			
Hedges' g SEM	0,1730			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2683; 0,4161			
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	72	-	75	-
MW	60,07	-	66,00	-
SD	31,163	-	31,939	-
SEM	3,673	-	3,688	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	62,50	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	64	64	71	71
MW	74,02	12,70	79,05	13,03
SD	25,423	33,221	22,930	32,762
SEM	3,178	4,153	2,721	3,888
Min	12,5	-75,0	25,0	-62,5
Median	75,00	6,25	87,50	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	0,33			
MW-Unterschied p-Wert	0,9538			
Gepoolter SEM	5,6889			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,0099			
Hedges' g SEM	0,1724			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3310; 0,3509			
52 Wochen				
n	62	62	69	69
MW	74,19	14,92	83,70	17,57
SD	27,149	34,314	22,206	36,840
SEM	3,448	4,358	2,673	4,435
Min	0,0	-62,5	25,0	-75,0
Median	75,00	12,50	100,00	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	2,65			
MW-Unterschied p-Wert	0,6707			
Gepoolter SEM	6,2178			
Hedges' g	0,0739			
Hedges' g SEM	0,1751			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2725; 0,4202			
60 Wochen^c				
n	63	63	70	70
MW	75,20	16,07	78,39	12,32
SD	28,353	35,670	24,628	32,449
SEM	3,572	4,494	2,944	3,878
Min	0,0	-87,5	12,5	-50,0
Median	87,50	12,50	87,50	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	-3,75			
MW-Unterschied p-Wert	0,5287			
Gepoolter SEM	5,9359			
Hedges' g	-0,1096			
Hedges' g SEM	0,1738			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4534; 0,2342			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Vitalität				
Baseline^b				
n	73	-	75	-
MW	44,21	-	48,92	-
SD	22,204	-	24,192	-
SEM	2,599	-	2,794	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	43,75	-	43,75	-
Max	83,3	-	100,0	-
26 Wochen				
n	65	65	71	71
MW	52,12	7,66	58,77	8,86
SD	21,460	29,188	22,661	24,667
SEM	2,662	3,620	2,689	2,927
Min	6,3	-43,8	0,0	-50,0
Median	50,00	6,25	62,50	6,25
Max	100,0	75,0	100,0	56,3
MW-Unterschied	1,20			
MW-Unterschied p-Wert	0,7970			
Gepoolter SEM	4,6553			
Hedges' g	0,0443			
Hedges' g SEM	0,1717			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2952; 0,3839			
52 Wochen				
n	62	62	69	69
MW	55,65	12,60	62,77	13,13
SD	20,330	25,318	22,186	26,606
SEM	2,582	3,215	2,671	3,203
Min	0,0	-37,5	6,3	-50,0
Median	56,25	12,50	68,75	12,50
Max	93,8	87,5	100,0	62,5
MW-Unterschied	0,53			
MW-Unterschied	0,9072			

	Prednison ^a (N = 74)		Avacopan ^a (N = 75)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	4,5382			
Hedges' g	0,0203			
Hedges' g SEM	0,1750			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3260; 0,3665			
60 Wochen^c				
n	64	64	70	70
MW	55,08	11,00	61,07	11,43
SD	20,919	25,966	21,550	25,112
SEM	2,615	3,246	2,576	3,001
Min	12,5	-31,3	12,5	-43,8
Median	56,25	6,25	62,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	68,8
MW-Unterschied	0,43			
MW-Unterschied p-Wert	0,9227			
Gepoolter SEM	4,4207			
Hedges' g	0,0168			
Hedges' g SEM	0,1730			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3254; 0,3589			
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.				
^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.				

In Tabelle 4-190 sind die Ergebnisse der Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit MPA zusammengefasst.

Zur Baseline lag der Mittelwert des mentalen Gesamtscores bei 72/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe bei 42,06 Punkten (SD = 12,61) und bei 75/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe bei 43,95 Punkten (SD = 13,45). Zu Studienwoche 26 erhöhte sich mentale

Gesamtscore geringfügig im Vergleich zur Baseline, hier bei 64/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe um 4,78 Punkte auf 46,53 Punkte (SD = 12,06) und bei 71/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um 4,91 Punkte auf 48,94 Punkte (SD = 11,94). Zu Studienwoche 52 verbesserte sich der mittlere mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline, und zwar bei 62/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 6,52 Punkte auf 48,54 Punkte (SD = 11,35) und bei 69/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich um 7,75 Punkte auf 51,71 Punkte (SD = 10,16).

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 ohne Studienmedikation erhöhte sich der mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline im Vergleich zur Baseline weiter. Bei 63/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe stieg er um durchschnittlich 6,48 Punkte auf 48,47 Punkte (SD = 11,26) und bei 70/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 5,78 Punkte auf 49,77 Punkte (SD = 10,97). Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb die Punktzahl des mentalen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung vergleichbar und verringerte sich dagegen geringfügig ohne Avacopan-Behandlung.

In den Unterkategorien des mentalen Gesamtscores lag bei den MPA-Patienten in den Kategorien der Vitalität, der soziale Funktionsfähigkeit, der emotionale Rollenfunktion und dem psychischen Wohlbefinden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Zur Baseline betrug der mittlere körperliche Gesamtscore bei den Patienten mit MPA bei 72/74 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 40,41 Punkte (SD = 10,31) und bei 75/75 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 41,93 Punkte (SD = 10,61). Zu Studienwoche 26 änderte sich der mittlere körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 64/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe geringfügig um mittlere 0,50 Punkte auf 41,45 Punkte (SD = 9,00) und bei 71/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 3,73 Punkte auf 46,11 Punkte (SD = 9,01). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war hier zugunsten der Avacopan-Gruppe nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,06$). In Studienwoche 52 stieg der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline geringfügig weiter an, und zwar bei 62/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,37 Punkte auf 41,27 Punkte (SD = 10,11) und bei 69/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe um 4,03 Punkte auf 46,35 Punkte (SD = 9,47).

In der Nachbeobachtungszeit, in der die MPA Patienten weder Avacopan noch Prednison erhielten, erhöhte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores geringfügig im Vergleich zur Baseline. Bei 63/74 MPA-Patienten der Prednison-Gruppe wurde eine Änderung von mittleren 2,27 Punkten auf 42,16 Punkte (SD = 10,17) und bei 70/75 MPA-Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt von 4,28 Punkten auf 46,66 Punkte (SD = 8,94) dokumentiert. Im Vergleich zu Studienwoche 52 stieg die Punktzahl des körperlichen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung leicht an und blieb ohne Avacopan-Behandlung konstant.

In den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und körperlichen Rollenfunktion lagen keine signifikanten Behandlungsunterschiede vor. Innerhalb

der Unterkategorie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung der war der Unterschied zu Studienwoche 26 von 9,14 Punkten ($p = 0,01$) und zu Studienwoche 52 von 9,06 Punkten ($p = 0,02$) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant.

Tabelle 4-191: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit PR3

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	70	-	72	-
MW	42,278	-	44,873	-
SD	13,8008	-	12,2041	-
SEM	1,6495	-	1,4383	-
Min	14,27	-	15,05	-
Median	42,230	-	44,636	-
Max	71,31	-	65,51	-
26 Wochen				
n	66	66	68	68
MW	48,960	5,912	50,001	5,571
SD	10,7835	13,1657	10,1842	12,2619
SEM	1,3274	1,6206	1,2350	1,4870
Min	19,69	-25,51	8,58	-29,68
Median	52,182	5,573	53,683	4,503
Max	67,35	40,11	63,51	33,30
MW-Unterschied	-0,34			
MW-Unterschied p-Wert	0,8770			
Gepoolter SEM	2,1994			
Hedges' g	-0,0267			
Hedges' g SEM	0,1728			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3685; 0,3152			
52 Wochen				
n	66	66	64	64

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	49,328	6,680	50,492	6,220
SD	10,4374	12,8455	8,9024	12,1808
SEM	1,2848	1,5812	1,1128	1,5226
Min	17,77	-19,97	30,05	-16,25
Median	50,478	3,725	52,418	4,979
Max	66,30	42,31	64,65	32,82
MW-Unterschied	-0,46			
MW-Unterschied p-Wert	0,8343			
Gepoolter SEM	2,1951			
Hedges' g	-0,0365			
Hedges' g SEM	0,1754			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3837; 0,3106			
60 Wochen^c				
n	66	66	66	66
MW	50,340	8,023	49,762	5,226
SD	9,7570	12,0052	10,3478	12,4503
SEM	1,2010	1,4777	1,2737	1,5325
Min	21,37	-13,99	18,39	-20,23
Median	51,417	6,053	51,260	3,578
Max	65,21	45,13	66,44	41,22
MW-Unterschied	-2,80			
MW-Unterschied p-Wert	0,1912			
Gepoolter SEM	2,1289			
Hedges' g	-0,2274			
Hedges' g SEM	0,1746			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5729; 0,1181			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	70	-	71	-
MW	38,338	-	36,800	-
SD	11,1874	-	9,5684	-
SEM	1,3371	-	1,1356	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	12,57	-	17,65	-
Median	36,913	-	37,232	-
Max	60,32	-	62,03	-
26 Wochen				
n	66	66	67	67
MW	42,029	3,871	43,176	6,346
SD	12,0815	10,7322	11,0232	11,3340
SEM	1,4871	1,3210	1,3467	1,3847
Min	8,99	-27,11	16,75	-43,12
Median	43,860	1,998	44,623	4,966
Max	59,78	33,05	58,42	31,93
MW-Unterschied	2,48			
MW-Unterschied p-Wert	0,1982			
Gepoolter SEM	1,9137			
Hedges' g	0,2229			
Hedges' g SEM	0,1740			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1212; 0,5671			
52 Wochen				
n	66	66	63	63
MW	44,019	6,004	43,941	6,836
SD	11,4138	10,6036	9,6555	10,7247
SEM	1,4049	1,3052	1,2165	1,3512
Min	10,61	-26,24	20,69	-30,46
Median	46,076	4,019	43,290	6,639
Max	60,88	34,15	61,75	32,99
MW-Unterschied	0,83			
MW-Unterschied p-Wert	0,6586			
Gepoolter SEM	1,8786			
Hedges' g	0,0776			
Hedges' g SEM	0,1762			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2711; 0,4262			
60 Wochen^c				

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	66	66	65	65
MW	43,850	5,591	43,465	6,639
SD	11,7086	11,6846	10,5125	10,7820
SEM	1,4412	1,4383	1,3039	1,3373
Min	14,16	-23,39	16,89	-17,03
Median	43,600	4,226	44,335	6,242
Max	61,37	32,26	59,39	33,65
MW-Unterschied	1,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,5945			
Gepoolter SEM	1,9639			
Hedges' g	0,0926			
Hedges' g SEM	0,1748			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2533; 0,4386			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	70	-	72	-
MW	45,76	-	44,01	-
SD	32,537	-	28,169	-
SEM	3,889	-	3,320	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	41,00	-	41,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	66	66	68	68
MW	63,44	16,85	65,50	21,16
SD	29,461	36,523	30,607	33,481
SEM	3,626	4,496	3,712	4,060
Min	0,0	-88,0	0,0	-78,0
Median	62,00	11,50	67,00	19,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	4,31			
MW-Unterschied p-Wert	0,4780			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	6,0579			
Hedges' g	0,1224			
Hedges' g SEM	0,1730			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2197; 0,4645			
52 Wochen				
n	66	66	66	66
MW	67,26	21,85	65,50	21,06
SD	29,027	35,232	28,134	33,582
SEM	3,573	4,337	3,463	4,134
Min	0,0	-80,0	0,0	-69,0
Median	62,00	21,00	62,00	19,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	-0,79			
MW-Unterschied p-Wert	0,8953			
Gepoolter SEM	5,9916			
Hedges' g	-0,0228			
Hedges' g SEM	0,1741			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3672; 0,3216			
60 Wochen^c				
n	66	66	66	66
MW	68,53	23,12	64,08	19,64
SD	27,493	35,417	29,477	31,889
SEM	3,384	4,360	3,628	3,925
Min	12,0	-68,0	0,0	-59,0
Median	74,00	21,00	63,00	20,00
Max	100,0	100,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	-3,48			
MW-Unterschied p-Wert	0,5541			
Gepoolter SEM	5,8664			
Hedges' g	-0,1027			
Hedges' g SEM	0,1742			
Hedges' g	-0,4473; 0,2420			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
95 %-KI				
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	70	-	72	-
MW	48,57	-	50,93	-
SD	21,277	-	21,659	-
SEM	2,543	-	2,553	-
Min	15,0	-	5,0	-
Median	48,50	-	46,00	-
Max	100,0	-	97,0	-
26 Wochen				
n	66	66	68	68
MW	50,42	1,14	52,85	2,54
SD	22,407	17,947	18,834	21,394
SEM	2,758	2,209	2,284	2,594
Min	10,0	-47,0	10,0	-57,0
Median	47,00	0,00	53,50	5,00
Max	100,0	45,0	95,0	57,0
MW-Unterschied	1,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,6818			
Gepoolter SEM	3,4071			
Hedges' g	0,0704			
Hedges' g SEM	0,1728			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2715; 0,4123			
52 Wochen				
n	66	66	66	66
MW	54,27	4,91	55,11	5,20
SD	24,760	18,144	20,350	21,474
SEM	3,048	2,233	2,505	2,643
Min	10,0	-45,0	5,0	-43,0
Median	52,00	5,00	53,50	5,00
Max	100,0	50,0	100,0	57,0
MW-Unterschied	0,29			

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,9333			
p-Wert				
Gepoolter SEM	3,4600			
Hedges' g	0,0145			
Hedges' g SEM	0,1741			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3299; 0,3589			
60 Wochen^c				
n	66	66	66	66
MW	54,42	5,21	54,59	4,68
SD	25,915	21,569	21,111	21,408
SEM	3,190	2,655	2,599	2,635
Min	5,0	-38,0	5,0	-42,0
Median	52,00	5,00	57,00	3,50
Max	100,0	57,0	97,0	62,0
MW-Unterschied	-0,53			
MW-Unterschied p-Wert	0,8875			
Gepoolter SEM	3,7406			
Hedges' g	-0,0245			
Hedges' g SEM	0,1741			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3689; 0,3199			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	70	-	72	-
MW	61,21	-	66,88	-
SD	22,880	-	19,382	-
SEM	2,735	-	2,284	-
Min	10,0	-	25,0	-
Median	60,00	-	67,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	66	66	68	68
MW	75,61	13,18	77,28	11,47
SD	17,574	21,098	16,805	17,726

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,163	2,597	2,038	2,150
Min	30,0	-30,0	10,0	-50,0
Median	77,50	10,00	80,00	10,00
Max	100,0	60,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	-1,71			
MW-Unterschied p-Wert	0,6129			
Gepoolter SEM	3,3715			
Hedges' g	-0,0874			
Hedges' g SEM	0,1729			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4293; 0,2546			
52 Wochen				
n	66	66	64	64
MW	77,42	15,53	78,67	13,13
SD	16,876	20,960	15,615	17,148
SEM	2,077	2,580	1,952	2,143
Min	25,0	-20,0	40,0	-20,0
Median	82,50	15,00	80,00	10,00
Max	100,0	75,0	100,0	55,0
MW-Unterschied	-2,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,4756			
Gepoolter SEM	3,3539			
Hedges' g	-0,1244			
Hedges' g SEM	0,1756			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4719; 0,2230			
60 Wochen^c				
n	66	66	66	66
MW	77,88	16,44	76,59	10,38
SD	17,300	19,763	18,712	19,202
SEM	2,129	2,433	2,303	2,364
Min	30,0	-15,0	20,0	-40,0
Median	82,50	15,00	80,00	10,00
Max	100,0	65,0	100,0	55,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied		-6,06		
MW-Unterschied p-Wert		0,0764		
Gepoolter SEM		3,3923		
Hedges' g		-0,3092		
Hedges' g SEM		0,1751		
Hedges' g 95 %-KI		-0,6556; 0,0373		
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	70	-	71	-
MW	63,14	-	62,61	-
SD	26,637	-	27,201	-
SEM	3,184	-	3,228	-
Min	0,0	-	5,0	-
Median	67,50	-	65,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	66	66	67	67
MW	70,98	8,18	72,29	10,80
SD	26,577	24,189	27,313	27,152
SEM	3,271	2,977	3,337	3,317
Min	10,0	-45,0	0,0	-75,0
Median	80,00	2,50	80,00	5,00
Max	100,0	95,0	100,0	80,0
MW-Unterschied		2,62		
MW-Unterschied p-Wert		0,5577		
Gepoolter SEM		4,4570		
Hedges' g		0,1013		
Hedges' g SEM		0,1735		
Hedges' g 95 %-KI		-0,2420; 0,4446		
52 Wochen				
n	66	66	65	65
MW	73,86	11,36	74,58	13,42

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	25,158	24,076	24,212	25,730
SEM	3,097	2,964	3,003	3,191
Min	5,0	-50,0	10,0	-65,0
Median	80,00	7,50	85,00	10,00
Max	100,0	85,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	2,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,6370			
Gepoolter SEM	4,3552			
Hedges' g	0,0822			
Hedges' g SEM	0,1748			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2637; 0,4281			
60 Wochen^c				
n	66	66	65	65
MW	72,50	9,55	73,31	12,15
SD	26,505	25,476	26,886	28,311
SEM	3,263	3,136	3,335	3,512
Min	0,0	-40,0	0,0	-60,0
Median	80,00	5,00	85,00	5,00
Max	100,0	90,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	2,60			
MW-Unterschied p-Wert	0,5818			
Gepoolter SEM	4,7084			
Hedges' g	0,0960			
Hedges' g SEM	0,1748			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2499; 0,4420			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	70	-	72	-
MW	70,36	-	72,22	-
SD	29,133	-	29,371	-
SEM	3,482	-	3,461	-
Min	0,0	-	0,0	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	75,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	66	66	68	68
MW	77,02	5,56	78,19	6,62
SD	25,864	31,089	27,658	35,460
SEM	3,184	3,827	3,354	4,300
Min	0,0	-75,0	0,0	-75,0
Median	91,67	0,00	91,67	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	1,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,8542			
Gepoolter SEM	5,7564			
Hedges' g	0,0316			
Hedges' g SEM	0,1728			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3102; 0,3734			
52 Wochen				
n	66	66	66	66
MW	77,02	6,19	77,15	5,68
SD	25,279	29,392	25,035	34,036
SEM	3,112	3,618	3,082	4,190
Min	0,0	-58,3	16,7	-66,7
Median	83,33	0,00	79,17	0,00
Max	100,0	83,3	100,0	100,0
MW-Unterschied	-0,51			
MW-Unterschied p-Wert	0,9267			
Gepoolter SEM	5,5359			
Hedges' g	-0,0159			
Hedges' g SEM	0,1741			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3603; 0,3285			
60 Wochen^c				
n	66	66	66	66

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	79,29	8,84	79,42	7,95
SD	25,329	29,231	27,160	35,938
SEM	3,118	3,598	3,343	4,424
Min	0,0	-50,0	0,0	-100,0
Median	91,67	0,00	100,00	0,00
Max	100,0	91,7	100,0	100,0
MW-Unterschied	-0,89			
MW-Unterschied p-Wert	0,8762			
Gepoolter SEM	5,7024			
Hedges' g	-0,0270			
Hedges' g SEM	0,1741			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3714; 0,3174			
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	70	-	72	-
MW	45,45	-	39,58	-
SD	32,570	-	26,744	-
SEM	3,893	-	3,152	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	46,88	-	43,75	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	66	66	68	68
MW	59,94	15,06	62,59	22,61
SD	29,356	31,374	30,322	36,106
SEM	3,613	3,862	3,677	4,379
Min	0,0	-50,0	0,0	-100,0
Median	59,38	18,75	65,63	18,75
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	7,55			
MW-Unterschied p-Wert	0,1982			
Gepoolter SEM	5,8387			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,2217			
Hedges' g SEM	0,1733			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1212; 0,5645			
52 Wochen				
n	66	66	66	66
MW	64,96	20,45	61,17	20,36
SD	30,062	32,936	30,094	34,308
SEM	3,700	4,054	3,704	4,223
Min	0,0	-56,3	0,0	-100,0
Median	68,75	21,88	56,25	21,88
Max	100,0	93,8	100,0	100,0
MW-Unterschied	-0,09			
MW-Unterschied p-Wert	0,9878			
Gepoolter SEM	5,8539			
Hedges' g	-0,0027			
Hedges' g SEM	0,1741			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3471; 0,3417			
60 Wochen^c				
n	66	66	66	66
MW	66,04	20,86	63,73	22,92
SD	30,808	33,932	31,283	35,139
SEM	3,792	4,177	3,851	4,325
Min	0,0	-50,0	0,0	-50,0
Median	65,63	16,67	65,63	25,00
Max	100,0	100,0	100,0	93,8
MW-Unterschied	2,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,7324			
Gepoolter SEM	6,0127			
Hedges' g	0,0593			
Hedges' g SEM	0,1741			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2852; 0,4038			

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	70	-	72	-
MW	53,39	-	58,16	-
SD	30,907	-	29,533	-
SEM	3,694	-	3,480	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	66	66	68	68
MW	73,30	19,13	75,37	17,65
SD	31,155	28,523	26,448	30,864
SEM	3,835	3,511	3,207	3,743
Min	0,0	-62,5	0,0	-62,5
Median	87,50	18,75	87,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	-1,48			
MW-Unterschied p-Wert	0,7735			
Gepoolter SEM	5,1320			
Hedges' g	-0,0495			
Hedges' g SEM	0,1728			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3913; 0,2924			
52 Wochen				
n	66	66	65	65
MW	75,00	21,78	78,08	20,58
SD	30,382	32,323	21,767	31,825
SEM	3,740	3,979	2,700	3,947
Min	0,0	-62,5	12,5	-50,0
Median	87,50	18,75	87,50	25,00
Max	100,0	87,5	100,0	87,5
MW-Unterschied	-1,20			
MW-Unterschied	0,8308			

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	5,6046			
Hedges' g	-0,0372			
Hedges' g SEM	0,1748			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3830; 0,3086			
60 Wochen^c				
n	66	66	66	66
MW	77,84	25,00	74,62	17,23
SD	27,630	30,303	28,670	33,667
SEM	3,401	3,730	3,529	4,144
Min	0,0	-37,5	0,0	-62,5
Median	87,50	25,00	87,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	87,5
MW-Unterschied	-7,77			
MW-Unterschied p-Wert	0,1658			
Gepoolter SEM	5,5754			
Hedges' g	-0,2412			
Hedges' g SEM	0,1747			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5868; 0,1044			
Vitalität				
Baseline^b				
n	70	-	72	-
MW	42,68	-	40,54	-
SD	27,253	-	23,291	-
SEM	3,257	-	2,745	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	37,50	-	37,50	-
Max	100,0	-	93,8	-
26 Wochen				
n	66	66	68	68
MW	53,41	9,85	56,71	16,54
SD	26,224	26,586	21,524	28,319

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	3,228	3,272	2,610	3,434
Min	0,0	-68,8	6,3	-50,0
Median	56,25	6,25	59,38	15,63
Max	100,0	68,8	100,0	75,0
MW-Unterschied	6,69			
MW-Unterschied p-Wert	0,1608			
Gepoolter SEM	4,7432			
Hedges' g	0,2421			
Hedges' g SEM	0,1734			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1010; 0,5851			
52 Wochen				
n	66	66	64	64
MW	56,63	14,02	57,62	16,50
SD	26,195	24,516	20,090	28,092
SEM	3,224	3,018	2,511	3,511
Min	0,0	-43,8	6,3	-56,3
Median	56,25	6,25	59,38	12,50
Max	100,0	81,3	100,0	75,0
MW-Unterschied	2,48			
MW-Unterschied p-Wert	0,5931			
Gepoolter SEM	4,6298			
Hedges' g	0,0936			
Hedges' g SEM	0,1755			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2537; 0,4409			
60 Wochen^c				
n	66	66	66	66
MW	57,20	14,68	55,78	15,06
SD	24,837	26,888	22,288	27,756
SEM	3,057	3,310	2,743	3,417
Min	0,0	-50,0	6,3	-56,3
Median	56,25	12,50	56,25	12,50
Max	100,0	68,8	100,0	75,0

	Prednison ^a (N = 70)		Avacopan ^a (N = 72)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied		0,38		
MW-Unterschied p-Wert		0,9365		
Gepoolter SEM		4,7573		
Hedges' g		0,0138		
Hedges' g SEM		0,1741		
Hedges' g 95 %-KI		-0,3306; 0,3582		
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

In Tabelle 4-191 sind die Ergebnisse der Änderung der allgemeinen Lebensqualität, ermittelt über den SF-36 Fragebogen, in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit PR3 dargestellt.

Bei den PR3-Patienten betrug der Mittelwert des mentalen Gesamtscores zur Baseline bei 70/70 Patienten der Prednison-Gruppe 42,28 Punkte (SD = 13,80) und bei 72/72 Patienten der Avacopan-Gruppe 44,87 Punkte (SD = 12,20). Zu Studienwoche 26 änderte sich der mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline geringfügig. Bei 66/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe wurde eine Erhöhung von 5,91 Punkten auf 48,96 Punkte (SD = 10,78) und bei 68/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe von 5,57 Punkten auf 50,00 Punkte (SD = 10,18) berichtet. Zu Studienwoche 52 stieg der mittlere mentale Gesamtscore weiter im Vergleich zur Baseline an. Bei 66/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe lag ein Durchschnittswert von 49,33 Punkten (SD = 10,44) und bei 64/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe von 50,50 Punkte (SD = 8,90) vor, was einer Änderung von 6,68 Punkten bzw. 6,22 Punkten entsprach.

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungsphase ohne Studienmedikation verbesserte sich der mittlere mentale Gesamtscore geringfügig weiter im Vergleich zur Baseline. Bei 66/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe betrug die Erhöhung durchschnittlich 8,02 Punkte auf 50,34 Punkte (SD = 9,76) und bei 66/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe mittlere 5,23 Punkte auf 49,76 Punkte (SD = 10,35). Im Vergleich zu Studienwoche 52 stieg die Punktzahl des mentalen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung leicht an und verringerte sich geringfügig ohne Avacopan-Behandlung.

Innerhalb der Unterkategorien des mentalen Gesamtscores Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei den PR3-Patienten vor.

Zur Baseline lag ein durchschnittlicher körperlicher Gesamtscore bei den PR3-Patienten bei 70/70 Patienten der Prednison-Gruppe von 38,34 Punkten (SD = 11,19) und bei 71/72 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt von 36,80 Punkten (SD = 9,57) vor. Zu Studienwoche 26 veränderte sich körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 66/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 3,87 Punkte auf 42,03 Punkte (SD = 12,08) und bei 67/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 6,35 Punkte auf 43,18 Punkte (SD = 11,02). Zu Studienwoche 52 stieg der körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline weiter an, und zwar bei 66/70 PR3-Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 6,00 Punkte auf 44,02 Punkte (SD = 11,41) und bei 63/72 PR3-Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 6,84 Punkte auf 43,94 Punkte (SD = 9,66).

In der Nachbeobachtungszeit, in der die PR3-Patienten keine Behandlung mit Avacopan oder Prednison erhielten, verbesserte sich der durchschnittliche körperlichen Gesamtscore geringfügig im Vergleich zur Baseline, sodass bei 66/70 Patienten der Prednison-Gruppe ein Anstieg von mittleren 5,60 Punkten auf 43,85 Punkte (SD = 11,68) und bei 65/72 Patienten der Avacopan-Gruppe von 6,64 Punkten auf 43,47 Punkten (SD = 10,51) vorlag. Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb die Punktzahl des körperlichen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison- oder Avacopan-Behandlung konstant.

In den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, körperliche Rollenfunktion und allgemeine Gesundheitswahrnehmung wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen dokumentiert.

Tabelle 4-192: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPO

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	90	-	94	-
MW	42,026	-	43,649	-
SD	12,9805	-	13,0282	-
SEM	1,3683	-	1,3438	-
Min	10,33	-	9,88	-
Median	42,431	-	44,717	-
Max	62,98	-	69,27	-

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
26 Wochen				
n	81	81	86	86
MW	45,452	3,754	48,965	4,888
SD	11,8749	14,3600	11,0095	11,3781
SEM	1,3194	1,5956	1,1872	1,2269
Min	12,99	-30,57	18,02	-22,97
Median	46,170	3,529	51,153	2,570
Max	67,10	56,04	67,72	30,46
MW-Unterschied	1,13			
MW-Unterschied p-Wert	0,5739			
Gepoolter SEM	2,0128			
Hedges' g	0,0874			
Hedges' g SEM	0,1549			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2184; 0,3933			
52 Wochen				
n	78	78	84	84
MW	48,320	5,995	51,125	7,297
SD	11,0626	13,9815	10,4546	12,3134
SEM	1,2526	1,5831	1,1407	1,3435
Min	16,08	-33,82	27,97	-28,59
Median	49,643	5,682	54,348	4,783
Max	66,42	53,21	72,17	38,00
MW-Unterschied	1,30			
MW-Unterschied p-Wert	0,5315			
Gepoolter SEM	2,0763			
Hedges' g	0,0986			
Hedges' g SEM	0,1573			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2121; 0,4093			
60 Wochen^c				
n	79	79	84	84
MW	46,990	5,007	49,128	5,299
SD	11,7019	14,3341	11,3759	11,9826

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	1,3166	1,6127	1,2412	1,3074
Min	17,04	-39,23	16,22	-21,35
Median	48,818	4,001	52,248	3,733
Max	65,68	54,62	65,96	32,85
MW-Unterschied	0,29			
MW-Unterschied p-Wert	0,8883			
Gepoolter SEM	2,0761			
Hedges' g	0,0221			
Hedges' g SEM	0,1567			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2875; 0,3316			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	90	-	94	-
MW	41,532	-	41,076	-
SD	9,7401	-	10,4665	-
SEM	1,0267	-	1,0795	-
Min	12,16	-	14,41	-
Median	41,460	-	42,086	-
Max	60,43	-	62,72	-
26 Wochen				
n	81	81	86	86
MW	42,070	0,109	44,929	3,513
SD	8,9039	10,4213	9,6785	9,9057
SEM	0,9893	1,1579	1,0437	1,0682
Min	20,09	-23,62	19,73	-19,55
Median	42,568	-0,303	46,634	3,017
Max	57,94	28,82	60,52	32,97
MW-Unterschied	3,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,0322			
Gepoolter SEM	1,5754			
Hedges' g	0,3335			
Hedges' g SEM	0,1559			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g 95 %-KI	0,0257; 0,6414			
52 Wochen				
n	78	78	84	84
MW	42,343	1,254	45,395	4,132
SD	10,2677	10,9736	9,7647	11,1443
SEM	1,1626	1,2425	1,0654	1,2159
Min	9,84	-33,28	18,65	-20,63
Median	42,915	2,561	47,978	1,692
Max	59,16	30,04	60,56	33,53
MW-Unterschied	2,88			
MW-Unterschied p-Wert	0,0998			
Gepoolter SEM	1,7385			
Hedges' g	0,2589			
Hedges' g SEM	0,1579			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0529; 0,5708			
60 Wochen^c				
n	79	79	84	84
MW	42,955	1,915	46,233	4,711
SD	10,0168	10,8820	9,2514	10,9904
SEM	1,1270	1,2243	1,0094	1,1992
Min	15,42	-35,57	22,32	-21,61
Median	43,629	2,384	47,960	2,786
Max	60,31	28,45	61,35	35,97
MW-Unterschied	2,80			
MW-Unterschied p-Wert	0,1047			
Gepoolter SEM	1,7138			
Hedges' g	0,2544			
Hedges' g SEM	0,1574			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0563; 0,5652			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	91	-	94	-
MW	58,07	-	57,06	-
SD	32,029	-	31,358	-
SEM	3,358	-	3,234	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	62,00	-	62,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	83	83	86	86
MW	64,18	6,25	69,34	11,38
SD	26,144	33,692	25,696	31,883
SEM	2,870	3,698	2,771	3,438
Min	22,0	-69,0	10,0	-49,0
Median	62,00	0,00	74,00	10,00
Max	100,0	90,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	5,13			
MW-Unterschied p-Wert	0,3111			
Gepoolter SEM	5,0493			
Hedges' g	0,1558			
Hedges' g SEM	0,1541			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1485; 0,4600			
52 Wochen				
n	79	79	84	84
MW	63,85	8,28	71,46	13,52
SD	26,348	35,257	27,113	35,322
SEM	2,964	3,967	2,958	3,854
Min	0,0	-100,0	0,0	-68,0
Median	62,00	12,00	74,00	3,00
Max	100,0	69,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,24			
MW-Unterschied p-Wert	0,3448			
Gepoolter SEM	5,5309			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,1478			
Hedges' g SEM	0,1569			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1621; 0,4577			
60 Wochen^c				
n	79	79	84	84
MW	65,19	10,16	72,19	13,63
SD	26,084	36,357	25,696	30,920
SEM	2,935	4,090	2,804	3,374
Min	0,0	-78,0	10,0	-59,0
Median	64,00	8,00	74,00	0,00
Max	100,0	90,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	3,47			
MW-Unterschied p-Wert	0,5137			
Gepoolter SEM	5,3021			
Hedges' g	0,1026			
Hedges' g SEM	0,1568			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2071; 0,4123			
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	91	-	94	-
MW	53,07	-	51,84	-
SD	17,313	-	19,951	-
SEM	1,815	-	2,058	-
Min	10,0	-	5,0	-
Median	52,00	-	52,00	-
Max	82,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	82	82	86	86
MW	48,91	-5,24	56,17	3,81
SD	18,622	18,387	21,166	18,771
SEM	2,057	2,031	2,282	2,024
Min	10,0	-47,0	10,0	-35,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	50,00	-5,00	55,00	4,00
Max	92,0	37,0	97,0	92,0
MW-Unterschied	9,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,0019			
Gepoolter SEM	2,8673			
Hedges' g	0,4847			
Hedges' g SEM	0,1566			
Hedges' g 95 %-KI	0,1755; 0,7939			
52 Wochen				
n	79	79	84	84
MW	51,08	-2,47	59,06	7,25
SD	20,303	20,114	20,504	21,178
SEM	2,284	2,263	2,237	2,311
Min	5,0	-52,0	10,0	-50,0
Median	52,00	0,00	62,00	5,00
Max	100,0	42,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	9,72			
MW-Unterschied p-Wert	0,0031			
Gepoolter SEM	3,2345			
Hedges' g	0,4680			
Hedges' g SEM	0,1589			
Hedges' g 95 %-KI	0,1543; 0,7817			
60 Wochen^c				
n	80	80	84	84
MW	49,21	-3,73	58,21	6,14
SD	19,860	18,494	19,562	20,086
SEM	2,220	2,068	2,134	2,192
Min	10,0	-55,0	10,0	-52,0
Median	47,00	-5,00	57,00	7,00
Max	100,0	37,0	100,0	70,0
MW-Unterschied	9,87			
MW-Unterschied	0,0013			

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	3,0136			
Hedges' g	0,5083			
Hedges' g SEM	0,1587			
Hedges' g 95 %-KI	0,1948; 0,8217			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	91	-	94	-
MW	63,57	-	67,45	-
SD	22,064	-	20,891	-
SEM	2,313	-	2,155	-
Min	0,0	-	5,0	-
Median	65,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	82	82	86	86
MW	69,02	6,16	74,83	6,69
SD	20,615	21,420	18,526	16,008
SEM	2,277	2,365	1,998	1,726
Min	10,0	-50,0	25,0	-35,0
Median	75,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	0,53			
MW-Unterschied p-Wert	0,8566			
Gepoolter SEM	2,9278			
Hedges' g	0,0280			
Hedges' g SEM	0,1544			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2767; 0,3328			
52 Wochen				
n	78	78	84	84
MW	73,69	9,33	77,77	10,15
SD	18,811	21,771	19,616	18,686

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,130	2,465	2,140	2,039
Min	25,0	-45,0	30,0	-40,0
Median	80,00	7,50	85,00	5,00
Max	100,0	80,0	100,0	65,0
MW-Unterschied	0,82			
MW-Unterschied p-Wert	0,7980			
Gepoolter SEM	3,1990			
Hedges' g	0,0403			
Hedges' g SEM	0,1573			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2702; 0,3509			
60 Wochen^c				
n	80	80	84	84
MW	71,75	8,00	75,27	7,65
SD	19,811	21,606	20,564	18,446
SEM	2,215	2,416	2,244	2,013
Min	15,0	-50,0	20,0	-25,0
Median	75,00	5,00	80,00	5,00
Max	100,0	95,0	100,0	60,0
MW-Unterschied	-0,35			
MW-Unterschied p-Wert	0,9115			
Gepoolter SEM	3,1447			
Hedges' g	-0,0174			
Hedges' g SEM	0,1562			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3259; 0,2911			
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	92	-	94	-
MW	64,82	-	64,59	-
SD	27,906	-	26,628	-
SEM	2,909	-	2,747	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	75,00	-	70,00	-

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	84	84	86	86
MW	65,48	-0,82	71,64	6,56
SD	25,573	29,646	24,568	22,466
SEM	2,790	3,235	2,649	2,423
Min	0,0	-80,0	0,0	-50,0
Median	75,00	0,00	78,89	0,00
Max	100,0	75,0	100,0	80,0
MW-Unterschied	7,38			
MW-Unterschied p-Wert	0,0696			
Gepoolter SEM	4,0418			
Hedges' g	0,2797			
Hedges' g SEM	0,1542			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0246; 0,5841			
52 Wochen				
n	79	79	84	84
MW	67,84	3,34	73,43	9,06
SD	26,237	29,682	25,234	24,394
SEM	2,952	3,340	2,753	2,662
Min	0,0	-85,0	0,0	-35,0
Median	75,00	0,00	85,00	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	85,0
MW-Unterschied	5,72			
MW-Unterschied p-Wert	0,1824			
Gepoolter SEM	4,2710			
Hedges' g	0,2102			
Hedges' g SEM	0,1572			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1002; 0,5205			
60 Wochen^c				
n	81	81	84	84
MW	68,96	4,97	74,73	9,83

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	25,558	27,883	25,210	25,747
SEM	2,840	3,098	2,751	2,809
Min	0,0	-85,0	0,0	-40,0
Median	75,00	0,00	85,00	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	4,86			
MW-Unterschied p-Wert	0,2469			
Gepoolter SEM	4,1819			
Hedges' g	0,1804			
Hedges' g SEM	0,1560			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1277; 0,4885			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	92	-	94	-
MW	64,58	-	64,36	-
SD	30,478	-	30,610	-
SEM	3,178	-	3,157	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	58,33	-	58,33	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	84	84	86	86
MW	66,77	2,78	76,45	11,05
SD	30,046	39,350	24,727	27,340
SEM	3,278	4,293	2,666	2,948
Min	0,0	-100,0	0,0	-50,0
Median	75,00	0,00	83,33	4,17
Max	100,0	100,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	8,27			
MW-Unterschied p-Wert	0,1142			
Gepoolter SEM	5,2077			
Hedges' g	0,2435			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	0,1540			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0604; 0,5475			
52 Wochen				
n	79	79	84	84
MW	72,47	8,33	80,46	15,58
SD	26,533	34,823	24,252	27,526
SEM	2,985	3,918	2,646	3,003
Min	0,0	-75,0	25,0	-41,7
Median	75,00	8,33	95,83	8,33
Max	100,0	100,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	7,25			
MW-Unterschied p-Wert	0,1439			
Gepoolter SEM	4,9365			
Hedges' g	0,2307			
Hedges' g SEM	0,1572			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0798; 0,5413			
60 Wochen^c				
n	81	81	84	84
MW	70,99	7,41	78,37	13,29
SD	29,200	38,685	25,452	30,036
SEM	3,244	4,298	2,777	3,277
Min	0,0	-100,0	0,0	-50,0
Median	75,00	0,00	91,67	4,17
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,88			
MW-Unterschied p-Wert	0,2782			
Gepoolter SEM	5,4048			
Hedges' g	0,1694			
Hedges' g SEM	0,1560			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1386; 0,4775			
Körperliche Rollenfunktion				

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	92	-	94	-
MW	49,05	-	51,04	-
SD	30,166	-	32,423	-
SEM	3,145	-	3,344	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	84	84	86	86
MW	56,18	6,55	68,10	15,29
SD	27,672	34,437	25,921	31,504
SEM	3,019	3,757	2,795	3,397
Min	0,0	-62,5	6,3	-56,3
Median	53,13	6,25	68,75	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	93,8
MW-Unterschied	8,74			
MW-Unterschied p-Wert	0,0863			
Gepoolter SEM	5,0650			
Hedges' g	0,2638			
Hedges' g SEM	0,1541			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0404; 0,5680			
52 Wochen				
n	79	79	84	84
MW	60,36	11,55	69,57	17,21
SD	28,848	32,058	28,031	33,543
SEM	3,246	3,607	3,058	3,660
Min	0,0	-75,0	0,0	-37,5
Median	56,25	6,25	75,00	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,66			
MW-Unterschied p-Wert	0,2723			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	5,1387			
Hedges' g	0,1716			
Hedges' g SEM	0,1570			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1385; 0,4817			
60 Wochen^c				
n	81	81	84	84
MW	60,70	11,86	70,39	17,58
SD	28,485	34,065	26,143	33,817
SEM	3,165	3,785	2,852	3,690
Min	0,0	-75,0	18,8	-50,0
Median	66,67	6,25	75,00	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,72			
MW-Unterschied p-Wert	0,2808			
Gepoolter SEM	5,2861			
Hedges' g	0,1678			
Hedges' g SEM	0,1560			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1403; 0,4758			
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	90	-	94	-
MW	63,47	-	63,43	-
SD	30,917	-	32,183	-
SEM	3,259	-	3,319	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	62,50	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	81	81	86	86
MW	74,07	9,57	78,63	14,24
SD	26,054	33,088	23,707	32,036
SEM	2,895	3,676	2,556	3,455

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	12,5	-75,0	25,0	-62,5
Median	75,00	0,00	87,50	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	4,67			
MW-Unterschied p-Wert	0,3560			
Gepoolter SEM	5,0448			
Hedges' g	0,1428			
Hedges' g SEM	0,1550			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1633; 0,4489			
52 Wochen				
n	78	78	84	84
MW	76,76	13,30	82,59	18,45
SD	26,012	32,002	22,547	35,751
SEM	2,945	3,623	2,460	3,901
Min	0,0	-62,5	25,0	-75,0
Median	87,50	12,50	100,00	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,15			
MW-Unterschied p-Wert	0,3348			
Gepoolter SEM	5,3239			
Hedges' g	0,1508			
Hedges' g SEM	0,1575			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1602; 0,4617			
60 Wochen^c				
n	78	78	83	83
MW	74,84	10,90	77,71	13,10
SD	27,658	33,671	25,080	32,249
SEM	3,132	3,813	2,753	3,540
Min	0,0	-87,5	12,5	-50,0
Median	87,50	0,00	87,50	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	2,20			

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,6730			
p-Wert				
Gepoolter SEM	5,2029			
Hedges' g	0,0665			
Hedges' g SEM	0,1577			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2451; 0,3780			
Vitalität				
Baseline^b				
n	91	-	94	-
MW	43,09	-	47,81	-
SD	22,507	-	22,743	-
SEM	2,359	-	2,346	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	43,75	-	46,88	-
Max	83,3	-	100,0	-
26 Wochen				
n	82	82	86	86
MW	49,85	6,83	57,24	8,70
SD	20,435	26,052	22,995	23,519
SEM	2,257	2,877	2,480	2,536
Min	6,3	-43,8	0,0	-50,0
Median	50,00	6,25	62,50	6,25
Max	93,8	75,0	100,0	56,3
MW-Unterschied	1,87			
MW-Unterschied p-Wert	0,6265			
Gepoolter SEM	3,8352			
Hedges' g	0,0751			
Hedges' g SEM	0,1544			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2297; 0,3799			
52 Wochen				
n	78	78	84	84
MW	54,89	12,42	60,94	12,95
SD	21,312	25,472	22,895	24,540

	Prednison ^a (N = 94)		Avacopan ^a (N = 94)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,413	2,884	2,498	2,678
Min	0,0	-37,5	12,5	-50,0
Median	56,25	12,50	62,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	62,5
MW-Unterschied	0,53			
MW-Unterschied p-Wert	0,8930			
Gepoolter SEM	3,9356			
Hedges' g	0,0211			
Hedges' g SEM	0,1572			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2894; 0,3317			
60 Wochen^c				
n	80	80	84	84
MW	52,89	10,13	59,75	11,38
SD	21,211	24,688	22,385	24,413
SEM	2,371	2,760	2,442	2,664
Min	12,5	-50,0	12,5	-43,8
Median	56,25	6,25	62,50	9,38
Max	93,8	87,5	100,0	68,8
MW-Unterschied	1,25			
MW-Unterschied p-Wert	0,7449			
Gepoolter SEM	3,8359			
Hedges' g	0,0507			
Hedges' g SEM	0,1562			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2579; 0,3592			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-192 zeigt die Daten der Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit MPO.

Der Mittelwert des mentalen Gesamtscores stand zur Baseline bei den Patienten mit MPO bei 90/94 Patienten der Prednison-Gruppe bei 42,03 Punkten (SD = 12,98) und bei 94/94 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 43,65 Punkten (SD = 13,03). Zu Studienwoche 26 verbesserte sich der mittlere mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline geringfügig bei 81/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe um 3,75 Punkte auf 45,45 Punkte (SD = 11,87) und bei 86/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe um 4,89 Punkte auf 48,97 Punkte (SD = 11,01). Zu Studienwoche 52 stieg der mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline weiter an. Bei 78/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe betrug die Erhöhung im Schnitt 6,00 Punkte auf 48,32 Punkte (SD = 11,06) und bei 84/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich 7,30 Punkte auf 51,13 Punkte (SD = 10,45).

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit ohne Studienmedikation änderte sich der mittlere mentale Gesamtscore geringfügig im Vergleich zur Baseline, hier bei 79/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 5,01 Punkte auf 46,99 Punkte (SD = 11,70) und bei 84/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 5,30 Punkte auf 49,13 Punkte (SD = 11,38). Im Vergleich zu Studienwoche 52 hat sich die Punktzahl des mentalen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison- oder Avacopan-Behandlung in beiden Behandlungsarmen leicht reduziert.

Innerhalb der Unterkategorien des mentalen Gesamtscores Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede bei den MPO-Patienten vor.

Zur Baseline betrug der mittlere körperliche Gesamtscore bei den MPO-Patienten bei 90/94 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 41,53 Punkte (SD = 9,74) und bei 94/94 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 41,08 Punkte (SD = 10,47). Zu Studienwoche 26 änderte sich der körperliche Gesamtscore bei 81/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe geringfügig um mittlere 0,11 Punkte auf 42,07 Punkte (SD = 8,90). Bei 86/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe wurde eine Erhöhung von 3,51 Punkten auf 44,93 Punkten (SD = 9,68) erreicht, sodass ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($p = 0,03$) zugunsten Avacopans vorlag. Zu Studienwoche 52 stieg der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline geringfügig weiter an, und zwar bei 78/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 1,25 Punkte auf 42,34 Punkte (SD = 10,27) und bei 84/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 4,13 Punkte auf 45,40 Punkte (SD = 9,76).

In der Nachbeobachtungszeit, in der die MPO-Patienten kein Avacopan oder Prednison erhielten, verbesserte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores geringfügig im Vergleich zur Baseline. Bei 79/94 MPO-Patienten der Prednison-Gruppe wurde eine durchschnittliche Änderung von 1,91 Punkten auf 42,96 Punkte (SD = 10,02) und bei 84/94 MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe von 4,71 Punkten auf 46,23 Punkte (SD = 9,25) erzielt. Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb die Punktzahl des körperlichen Gesamtscores in der

Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung vergleichbar und stieg ohne Avacopan-Behandlung geringfügig an.

In den Unterkategorien des körperlichen Gesamtscores körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und körperlichen Rollenfunktion wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Innerhalb der Unterkategorie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung erhöhte sich der Score zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant mehr in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Zu Studienwoche 26 betrug der Unterschied zugunsten Avacopans 9,05 Punkte ($p = 0,002$), zu Studienwoche 52 9,72 Punkte ($p = 0,003$) und zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit 9,87 Punkte ($p = 0,001$). Der Schwellenwert von 10 Punkten für eine klinische Relevanz wurde hier zu jedem Zeitpunkt knapp verfehlt.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach AAV-Typ

Insgesamt stieg der mentale Gesamtscore bei den GPA-Patienten in beiden Behandlungsgruppen über die Zeit im Vergleich zur Baseline an. Zwischen den Behandlungsgruppen lagen keine statistisch signifikanten oder numerischen Unterschiede vor. Ebenso wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Unterkategorien Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden festgestellt. Somit wurde die mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den Patienten mit GPA in beiden Behandlungsarmen ähnlich empfunden.

Der körperliche Gesamtscore erhöhte sich bei den GPA-Patienten ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline über die Zeit. Zwischen den Behandlungsarmen lagen innerhalb des körperlichen Gesamtscores und den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und allgemeinen Gesundheitswahrnehmung keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. In der Unterkategorie der körperlichen Rollenfunktion war der Unterschied zu Studienwoche 26 von 10,82 Punkten zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,04$) und zudem, durch einen Unterschied von mehr als 10 Punkten auch klinisch relevant. Die GPA-Patienten bewerteten somit in der Avacopan-Gruppe die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität besser als in der Prednison-Gruppe. Unter der Behandlung mit Avacopan war bei der körperlichen Rollenfunktion eine klinisch relevante Verbesserung der Patienten eingetreten.

Innerhalb der Subgruppe der MPA-Patienten mit MPA stieg der mentale Gesamtscore in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline über die Zeit an. Hierbei waren die erzielten Werte des Gesamtscores und der Unterkategorien zwischen der Prednison- und Avacopan-Gruppe miteinander vergleichbar. Somit schätzten MPA-Patienten unter Prednison und Avacopan ihre mentale gesundheitsbezogene Situation ähnlich ein.

Insgesamt verbesserte sich im Vergleich zur Baseline auch der körperliche Gesamtscore bei MPA-Patienten über die Zeit. Im Gesamtscore lagen keine statistisch signifikanten

Behandlungsunterschiede. Numerisch war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe leicht überlegen. Zu Studienwoche 26 betrug der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,06$) beispielsweise 3,24 Punkte. In den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und körperliche Rollenfunktion wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Innerhalb der Unterkategorie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung war jedoch der Unterschied zu Studienwoche 26 von 9,14 Punkten ($p = 0,01$) und zu Studienwoche 52 von 9,06 Punkten ($p = 0,02$) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant. Somit wurde die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität durch einen statistisch signifikanten Vorteil der Avacopan-Behandlung in Bezug auf die allgemeine Gesundheitswahrnehmung und einem numerischen Vorteil innerhalb des körperlichen Gesamtscores besser als in der Prednison-Gruppe bewertet.

Bei den Patienten mit PR3 erhöhte sich im Vergleich zur Baseline der mentale Gesamtscore über die Zeit in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise. Es wurden keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede berichtet, sodass die PR3-Patienten ihre mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Prednison- und Avacopan-Behandlung ähnlich bewerteten.

Im Vergleich zur Baseline veränderte sich der körperliche Gesamtscore bei den PR3-Patienten in beiden Behandlungsarmen über die Studiendauer. Obwohl auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vorlagen, konnten in der Avacopan-Gruppe mit einem mittleren Unterschied von 2,48 Punkten leichte numerische Vorteile im Vergleich zur Prednison-Gruppe zu Studienwoche 26 festgestellt werden. Zu Woche 52 und Woche 60 waren die Ergebnisse der Behandlungsgruppen wieder vergleichbar. Auch die Unterkategorien des körperlichen Gesamtscores wurden von der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe ähnlich bewertet.

Innerhalb der Subgruppe der MPO-Patienten verbesserte sich der mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline. Sowohl im Gesamtscore als auch in den dazugehörigen Unterkategorien waren die erzielten Werte zwischen der Prednison- und der Avacopan-Gruppe vergleichbar.

Der körperliche Gesamtscore der Patienten mit MPO stieg ebenfalls über die Zeit im Vergleich zur Baseline an. Zu Studienwoche 26 war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopan statistisch signifikant ($p = 0,03$), im weiteren Verlauf der Prednison-Gruppe numerisch überlegen. In den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und körperlichen Rollenfunktion waren die Bewertungen der Avacopan und Prednison-Gruppe miteinander vergleichbar. Bei der Unterkategorie allgemeine Gesundheitswahrnehmung lag zu jedem Zeitpunkt eine statistisch signifikant höhere Punktzahl in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe vor. Zu Studienwoche 26 betrug der Unterschied zugunsten Avacopans 9,05 Punkte ($p = 0,002$), zu Studienwoche 52 9,72 Punkte ($p = 0,003$) und zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit 9,87 Punkte ($p = 0,001$). Der Schwellenwert von 10 Punkten für eine klinische Relevanz wurde knapp verfehlt. Insgesamt wurde somit die

körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität von MPO-Patienten unter der Avacopan-Behandlung besser bewertet.

In den Subgruppen nach AAV-Typ konnten in allen Subgruppen eine Verbesserung der mentalen und körperlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Baseline bei den Patienten festgestellt werden. Die mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde von allen Patienten der Prednison- und Avacopan-Gruppe ähnlich eingeschätzt. Die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität hingegen verbesserte sich bei MPO-Patienten der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe am besten von allen Subgruppen, da hier signifikante Unterschiede im körperlichen Gesamtscore, sowie in der Unterkategorie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung vorlagen. Bei den MPA-Patienten stieg die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität während der Studienphase ebenfalls statistisch signifikant an. GPA-Patienten wiesen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans in der Unterkategorie körperliche Rollenfunktion auf. Bei PR3-Patienten war der Behandlungseffekt von Avacopan auf die körperliche Lebensqualität mit Prednison vergleichbar.

Subgruppen nach AAV-Status

Tabelle 4-193: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit neuer AAV Diagnose

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	110	-	115	-
MW	40,981	-	43,393	-
SD	13,3282	-	12,7968	-
SEM	1,2708	-	1,1933	-
Min	10,33	-	9,88	-
Median	40,491	-	44,282	-
Max	63,52	-	68,51	-
26 Wochen				
n	101	101	106	106
MW	47,349	6,557	49,425	5,995
SD	11,2500	14,5357	10,4245	12,2031
SEM	1,1194	1,4464	1,0125	1,1853
Min	21,42	-30,57	18,02	-22,97
Median	48,293	6,514	51,333	4,703

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	67,35	56,04	67,72	33,30
MW-Unterschied	-0,56			
MW-Unterschied p-Wert	0,7641			
Gepoolter SEM	1,8700			
Hedges' g	-0,0418			
Hedges' g SEM	0,1391			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3160; 0,2324			
52 Wochen				
n	99	99	102	102
MW	49,515	8,584	51,028	7,766
SD	11,0260	13,7355	9,8552	12,7487
SEM	1,1082	1,3805	0,9758	1,2623
Min	21,84	-33,82	27,97	-28,59
Median	51,815	7,995	53,550	5,195
Max	66,42	53,21	72,17	34,96
MW-Unterschied	-0,82			
MW-Unterschied p-Wert	0,6624			
Gepoolter SEM	1,8706			
Hedges' g	-0,0615			
Hedges' g SEM	0,1411			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3398; 0,2167			
60 Wochen^c				
n	99	99	102	102
MW	48,746	8,248	49,745	6,483
SD	11,2121	13,6532	11,0561	11,8529
SEM	1,1269	1,3722	1,0947	1,1736
Min	17,04	-21,95	16,22	-21,35
Median	51,197	8,513	52,838	4,273
Max	65,68	54,62	66,44	41,22
MW-Unterschied	-1,77			
MW-Unterschied p-Wert	0,3295			

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	1,8056			
Hedges' g	-0,1377			
Hedges' g SEM	0,1413			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4162; 0,1409			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	110	-	115	-
MW	40,140	-	38,807	-
SD	10,1289	-	10,9479	-
SEM	0,9658	-	1,0209	-
Min	12,16	-	14,41	-
Median	41,334	-	38,896	-
Max	60,43	-	62,72	-
26 Wochen				
n	101	101	106	106
MW	42,841	2,429	43,508	4,523
SD	9,6882	10,6221	10,5983	11,3460
SEM	0,9640	1,0569	1,0294	1,1020
Min	19,89	-24,46	18,47	-43,12
Median	43,860	1,766	44,515	3,781
Max	59,78	33,05	58,42	32,97
MW-Unterschied	2,09			
MW-Unterschied p-Wert	0,1717			
Gepoolter SEM	1,5269			
Hedges' g	0,1897			
Hedges' g SEM	0,1394			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0851; 0,4645			
52 Wochen				
n	99	99	102	102
MW	44,130	4,394	44,576	5,724
SD	10,5686	11,1860	10,1173	11,6724
SEM	1,0622	1,1242	1,0018	1,1557

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	9,84	-33,28	18,65	-30,46
Median	46,502	3,764	46,868	4,740
Max	60,88	34,15	61,75	33,53
MW-Unterschied	1,33			
MW-Unterschied p-Wert	0,4104			
Gepoolter SEM	1,6123			
Hedges' g	0,1159			
Hedges' g SEM	0,1412			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1626; 0,3943			
60 Wochen^c				
n	99	99	102	102
MW	44,206	4,295	44,975	5,909
SD	10,4667	11,7057	10,2244	11,7072
SEM	1,0519	1,1765	1,0124	1,1592
Min	15,42	-35,57	17,39	-21,61
Median	46,150	3,813	46,748	4,938
Max	61,37	32,26	61,35	35,97
MW-Unterschied	1,61			
MW-Unterschied p-Wert	0,3296			
Gepoolter SEM	1,6516			
Hedges' g	0,1373			
Hedges' g SEM	0,1413			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1412; 0,4159			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	111	-	115	-
MW	51,38	-	50,02	-
SD	32,642	-	31,460	-
SEM	3,098	-	2,934	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	42,00	-	41,00	-
Max	100,0	-	100,0	-

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
26 Wochen				
n	102	102	106	106
MW	65,97	14,94	68,10	17,64
SD	25,764	34,415	28,572	34,099
SEM	2,551	3,408	2,775	3,312
Min	22,0	-69,0	0,0	-78,0
Median	72,00	10,00	74,00	10,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	2,70			
MW-Unterschied p-Wert	0,5705			
Gepoolter SEM	4,7522			
Hedges' g	0,0785			
Hedges' g SEM	0,1388			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1950; 0,3521			
52 Wochen				
n	100	100	102	102
MW	67,88	19,07	69,62	19,13
SD	26,432	35,790	27,783	36,513
SEM	2,643	3,579	2,751	3,615
Min	0,0	-100,0	0,0	-69,0
Median	72,00	21,00	74,00	10,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	0,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,9906			
Gepoolter SEM	5,0870			
Hedges' g	0,0017			
Hedges' g SEM	0,1407			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2758; 0,2792			
60 Wochen^c				
n	99	99	102	102
MW	67,65	19,00	68,60	17,60
SD	27,307	37,968	27,669	32,121

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,744	3,816	2,740	3,180
Min	0,0	-78,0	10,0	-59,0
Median	74,00	20,00	73,00	12,00
Max	100,0	100,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	-1,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,7784			
Gepoolter SEM	4,9673			
Hedges' g	-0,0397			
Hedges' g SEM	0,1411			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3180; 0,2385			
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	111	-	115	-
MW	52,53	-	54,21	-
SD	19,104	-	21,005	-
SEM	1,813	-	1,959	-
Min	10,0	-	10,0	-
Median	52,00	-	55,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	101	101	106	106
MW	50,45	-2,88	53,94	-0,36
SD	19,828	18,610	20,809	18,601
SEM	1,973	1,852	2,021	1,807
Min	10,0	-47,0	10,0	-57,0
Median	52,00	-5,00	52,00	0,00
Max	100,0	42,0	97,0	57,0
MW-Unterschied	2,52			
MW-Unterschied p-Wert	0,3312			
Gepoolter SEM	2,5875			
Hedges' g	0,1349			
Hedges' g SEM	0,1392			

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g 95 %-KI	-0,1395; 0,4094			
52 Wochen				
n	100	100	102	102
MW	53,74	0,92	57,95	4,25
SD	22,195	19,975	21,262	21,301
SEM	2,220	1,998	2,105	2,109
Min	10,0	-52,0	10,0	-50,0
Median	55,00	0,00	58,50	5,00
Max	100,0	47,0	100,0	57,0
MW-Unterschied	3,33			
MW-Unterschied p-Wert	0,2531			
Gepoolter SEM	2,9051			
Hedges' g	0,1606			
Hedges' g SEM	0,1410			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1173; 0,4385			
60 Wochen^c				
n	100	100	102	102
MW	53,05	0,43	57,92	4,00
SD	22,900	20,962	21,001	21,036
SEM	2,290	2,096	2,079	2,083
Min	5,0	-55,0	10,0	-52,0
Median	52,00	0,00	57,00	3,50
Max	100,0	57,0	100,0	70,0
MW-Unterschied	3,57			
MW-Unterschied p-Wert	0,2284			
Gepoolter SEM	2,9550			
Hedges' g	0,1694			
Hedges' g SEM	0,1410			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1086; 0,4474			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	111	-	115	-
MW	60,09	-	66,00	-
SD	22,472	-	20,285	-
SEM	2,133	-	1,892	-
Min	0,0	-	5,0	-
Median	60,00	-	65,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	102	102	106	106
MW	72,75	13,14	75,85	10,05
SD	18,914	21,037	17,518	17,396
SEM	1,873	2,083	1,702	1,690
Min	25,0	-40,0	25,0	-35,0
Median	75,00	15,00	80,00	10,00
Max	100,0	85,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	-3,09			
MW-Unterschied p-Wert	0,2507			
Gepoolter SEM	2,6823			
Hedges' g	-0,1598			
Hedges' g SEM	0,1389			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4337; 0,1141			
52 Wochen				
n	99	99	102	102
MW	76,41	16,16	78,01	12,43
SD	18,057	21,319	18,247	19,257
SEM	1,815	2,143	1,807	1,907
Min	30,0	-45,0	30,0	-40,0
Median	80,00	15,00	85,00	10,00
Max	100,0	80,0	100,0	55,0
MW-Unterschied	-3,73			
MW-Unterschied p-Wert	0,1950			
Gepoolter SEM	2,8686			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	-0,1830			
Hedges' g SEM	0,1414			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4618; 0,0958			
60 Wochen^c				
n	100	100	102	102
MW	75,00	15,25	75,96	10,37
SD	18,896	20,355	19,873	17,609
SEM	1,890	2,036	1,968	1,744
Min	30,0	-30,0	20,0	-25,0
Median	80,00	15,00	80,00	10,00
Max	100,0	95,0	100,0	60,0
MW-Unterschied	-4,88			
MW-Unterschied p-Wert	0,0702			
Gepoolter SEM	2,6808			
Hedges' g	-0,2556			
Hedges' g SEM	0,1413			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5342; 0,0231			
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	112	-	115	-
MW	62,84	-	61,01	-
SD	27,432	-	28,994	-
SEM	2,592	-	2,704	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	70,00	-	65,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	103	103	106	106
MW	68,83	5,11	70,12	9,44
SD	26,320	28,603	27,139	26,534
SEM	2,593	2,818	2,636	2,577
Min	0,0	-80,0	0,0	-75,0

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	75,00	5,00	78,89	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	80,0
MW-Unterschied	4,33			
MW-Unterschied p-Wert	0,2581			
Gepoolter SEM	3,8186			
Hedges' g	0,1565			
Hedges' g SEM	0,1386			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1167; 0,4297			
52 Wochen				
n	100	100	102	102
MW	73,08	10,38	72,58	12,81
SD	25,352	28,006	26,342	27,202
SEM	2,535	2,801	2,608	2,693
Min	0,0	-85,0	0,0	-65,0
Median	80,00	10,00	85,00	8,61
Max	100,0	75,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	2,43			
MW-Unterschied p-Wert	0,5324			
Gepoolter SEM	3,8856			
Hedges' g	0,0877			
Hedges' g SEM	0,1408			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1899; 0,3653			
60 Wochen^c				
n	101	101	102	102
MW	71,40	8,89	73,11	12,90
SD	26,300	28,655	27,267	28,910
SEM	2,617	2,851	2,700	2,863
Min	0,0	-85,0	0,0	-60,0
Median	80,00	5,00	85,00	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	4,01			
MW-Unterschied	0,3222			

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	4,0404			
Hedges' g	0,1388			
Hedges' g SEM	0,1405			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1383; 0,4159			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	112	-	115	-
MW	65,25	-	64,64	-
SD	30,427	-	32,002	-
SEM	2,875	-	2,984	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	66,67	-	66,67	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	103	103	106	106
MW	70,79	5,91	77,83	12,74
SD	29,099	37,751	25,404	32,228
SEM	2,867	3,720	2,467	3,130
Min	0,0	-91,7	0,0	-75,0
Median	75,00	8,33	87,50	8,33
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	6,83			
MW-Unterschied p-Wert	0,1616			
Gepoolter SEM	4,8616			
Hedges' g	0,1941			
Hedges' g SEM	0,1387			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0793; 0,4675			
52 Wochen				
n	100	100	102	102
MW	75,50	10,92	80,07	15,60
SD	26,953	34,749	24,350	31,239

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,695	3,475	2,411	3,093
Min	0,0	-75,0	16,7	-66,7
Median	83,33	8,33	95,83	8,33
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	4,68			
MW-Unterschied p-Wert	0,3156			
Gepoolter SEM	4,6521			
Hedges' g	0,1412			
Hedges' g SEM	0,1409			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1367; 0,4190			
60 Wochen^c				
n	101	101	102	102
MW	73,51	9,74	80,23	15,60
SD	30,009	38,117	25,339	32,065
SEM	2,986	3,793	2,509	3,175
Min	0,0	-100,0	0,0	-75,0
Median	83,33	8,33	95,83	8,33
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,86			
MW-Unterschied p-Wert	0,2375			
Gepoolter SEM	4,9465			
Hedges' g	0,1658			
Hedges' g SEM	0,1406			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1115; 0,4431			
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	112	-	115	-
MW	45,81	-	43,24	-
SD	31,361	-	32,185	-
SEM	2,963	-	3,001	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	37,50	-	37,50	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	103	103	106	106
MW	59,47	13,71	64,86	20,30
SD	27,880	35,171	28,076	35,448
SEM	2,747	3,466	2,727	3,443
Min	0,0	-62,5	0,0	-100,0
Median	56,25	18,75	68,75	18,75
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	6,59			
MW-Unterschied p-Wert	0,1788			
Gepoolter SEM	4,8854			
Hedges' g	0,1859			
Hedges' g SEM	0,1387			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0874; 0,4593			
52 Wochen				
n	100	100	102	102
MW	64,38	19,25	67,59	22,94
SD	29,776	33,974	29,113	33,772
SEM	2,978	3,397	2,883	3,344
Min	0,0	-75,0	0,0	-100,0
Median	62,50	18,75	75,00	25,00
Max	100,0	93,8	100,0	100,0
MW-Unterschied	3,69			
MW-Unterschied p-Wert	0,4398			
Gepoolter SEM	4,7668			
Hedges' g	0,1085			
Hedges' g SEM	0,1408			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1692; 0,3862			
60 Wochen^c				
n	101	101	102	102
MW	65,14	19,53	69,06	24,04

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	29,741	36,107	27,156	34,669
SEM	2,959	3,593	2,689	3,433
Min	0,0	-75,0	0,0	-50,0
Median	75,00	18,75	75,00	18,75
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	4,51			
MW-Unterschied p-Wert	0,3652			
Gepoolter SEM	4,9694			
Hedges' g	0,1269			
Hedges' g SEM	0,1405			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1501; 0,4040			
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	110	-	115	-
MW	56,36	-	59,89	-
SD	31,666	-	31,783	-
SEM	3,019	-	2,964	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	56,25	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	101	101	106	106
MW	75,87	18,81	76,65	16,63
SD	26,649	32,959	25,476	32,765
SEM	2,652	3,280	2,474	3,182
Min	12,5	-75,0	0,0	-62,5
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	-2,18			
MW-Unterschied p-Wert	0,6338			
Gepoolter SEM	4,5698			
Hedges' g	-0,0661			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	0,1391			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3403; 0,2081			
52 Wochen				
n	99	99	102	102
MW	79,55	24,12	81,25	21,69
SD	25,219	32,106	22,163	33,648
SEM	2,535	3,227	2,194	3,332
Min	0,0	-62,5	12,5	-50,0
Median	87,50	25,00	87,50	18,75
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	-2,43			
MW-Unterschied p-Wert	0,6009			
Gepoolter SEM	4,6385			
Hedges' g	-0,0736			
Hedges' g SEM	0,1411			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3519; 0,2047			
60 Wochen^c				
n	98	98	101	101
MW	78,57	22,96	76,49	16,58
SD	26,257	34,929	26,474	32,982
SEM	2,652	3,528	2,634	3,282
Min	0,0	-87,5	0,0	-50,0
Median	87,50	25,00	87,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	-6,38			
MW-Unterschied p-Wert	0,1870			
Gepoolter SEM	4,8185			
Hedges' g	-0,1872			
Hedges' g SEM	0,1421			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4674; 0,0931			
Vitalität				

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	111	-	115	-
MW	42,76	-	43,59	-
SD	24,420	-	23,683	-
SEM	2,318	-	2,208	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	37,50	-	37,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	102	102	106	106
MW	53,13	10,21	55,23	11,36
SD	22,608	26,937	22,781	26,649
SEM	2,238	2,667	2,213	2,588
Min	6,3	-43,8	0,0	-50,0
Median	56,25	9,38	56,25	6,25
Max	100,0	75,0	100,0	68,8
MW-Unterschied	1,15			
MW-Unterschied p-Wert	0,7573			
Gepoolter SEM	3,7163			
Hedges' g	0,0428			
Hedges' g SEM	0,1387			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2307; 0,3163			
52 Wochen				
n	99	99	102	102
MW	58,21	16,22	59,31	15,56
SD	23,667	26,014	21,231	25,607
SEM	2,379	2,615	2,102	2,536
Min	0,0	-43,8	12,5	-50,0
Median	56,25	12,50	62,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	68,8
MW-Unterschied	-0,66			
MW-Unterschied p-Wert	0,8564			

	Prednison ^a (N = 114)		Avacopan ^a (N = 115)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	3,6427			
Hedges' g	-0,0255			
Hedges' g SEM	0,1411			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3037; 0,2528			
60 Wochen^c				
n	100	100	102	102
MW	57,19	14,98	58,27	14,22
SD	21,767	25,811	22,148	25,110
SEM	2,177	2,581	2,193	2,486
Min	12,5	-31,3	6,3	-43,8
Median	59,38	12,50	62,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	68,8
MW-Unterschied	-0,76			
MW-Unterschied p-Wert	0,8323			
Gepoolter SEM	3,5835			
Hedges' g	-0,0297			
Hedges' g SEM	0,1407			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3073; 0,2478			
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.				
^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.				

In Tabelle 4-193 sind die Daten der Änderung der allgemeinen Lebensqualität, ermittelt über den SF-36 Fragebogen, in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit neuer AAV-Diagnose zusammengefasst.

Der mentale Gesamtscore betrug zur Baseline bei Patienten mit neuer AAV-Diagnose bei 110/114 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt 40,98 Punkte (SD = 13,33) und bei 115/115 Patienten der Avacopan-Gruppe mittlere 43,39 Punkte (SD = 12,80). Zu Studienwoche 26 erhöhte sich der mentalen Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei

101/114 Patienten der Prednison-Gruppe um 6,56 Punkte auf 47,35 Punkte (SD = 11,25) und bei 106/115 Patienten der Avacopan-Gruppe um 6,00 Punkte auf 49,43 Punkte (SD = 10,42). Zu Woche 52 betrug der Anstieg bei 99/114 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt 8,59 Punkte auf 49,52 Punkte (SD = 11,03) und bei 102/115 Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich 7,77 Punkte auf 51,03 Punkte (SD = 9,86).

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60, in der keine Studienmedikation verabreicht wurde, änderte sich der mittlere mentale Gesamtscore bei Patienten mit neuer AAV-Diagnose geringfügig im Vergleich zur Baseline. Es wurde bei 99/114 Patienten der Prednison-Gruppe eine durchschnittliche Erhöhung von 8,25 Punkten auf 48,75 Punkte (SD = 11,21) und bei 102/115 Patienten der Avacopan-Gruppe von 6,48 Punkten auf 49,75 Punkte (SD = 11,38) berichtet. Im Vergleich zu Studienwoche 52 ist die Punktzahl des mentalen Gesamtscores bei Patienten mit neuer AAV-Diagnose ohne Prednison- oder Avacopan-Behandlung in beiden Behandlungsarmen leicht gesunken.

In allen Unterkategorien des mentalen Gesamtscores lagen bei den Patienten mit neuer AAV-Diagnose keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Zur Baseline stand der mittlere körperliche Gesamtscore bei Patienten mit neuer AAV-Diagnose bei 110/114 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich bei 40,14 Punkte (SD = 10,13) und bei 115/115 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 38,81 Punkte (SD = 10,95). Zu Studienwoche 26 änderte sich die mittlere körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität bei 101/114 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 2,43 Punkte auf 42,84 Punkte (SD = 9,69) und bei 106/115 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 4,52 Punkte auf 43,51 Punkte (SD = 10,60). Zu Studienwoche 52 stieg der Mittelwert der körperlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Baseline geringfügig weiter an, und zwar bei 99/114 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 4,40 Punkte auf 44,13 Punkte (SD = 10,57) und bei 102/115 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 5,72 Punkte auf 44,58 Punkte (SD = 10,12).

In der Nachbeobachtungszeit, in der die Patienten mit neuer AAV-Diagnose kein Avacopan oder Prednison erhielten, änderte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores geringfügig im Vergleich zur Baseline, und zwar bei 99/114 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 4,30 Punkte auf 44,21 Punkte (SD = 11,71) und bei 102/115 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt um 5,91 Punkte auf 44,98 Punkte (SD = 10,22). Im Vergleich zu Studienwoche 52 war der körperlichen Gesamtscore in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison- und Avacopan-Behandlung in beiden Behandlungsarmen stabil geblieben.

In den Unterkategorien des körperlichen Gesamtscores wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den Patienten mit neuer AAV-Diagnose festgestellt.

Tabelle 4-194: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit AAV Rezidiv

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	50	-	51	-
MW	44,678	-	45,954	-
SD	13,0207	-	12,2646	-
SEM	1,8414	-	1,7174	-
Min	14,27	-	17,47	-
Median	44,634	-	46,861	-
Max	71,31	-	69,27	-
26 Wochen				
n	46	46	48	48
MW	46,320	0,695	49,416	3,411
SD	12,1080	11,2729	11,1873	10,5577
SEM	1,7852	1,6621	1,6147	1,5239
Min	12,99	-30,52	8,58	-29,68
Median	49,564	-0,154	53,023	1,575
Max	64,06	27,29	63,34	28,39
MW-Unterschied	2,72			
MW-Unterschied p-Wert	0,2315			
Gepoolter SEM	2,2550			
Hedges' g	0,2468			
Hedges' g SEM	0,2071			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1645; 0,6582			
52 Wochen				
n	45	45	46	46
MW	47,170	1,304	50,459	4,757
SD	10,0639	11,3473	9,7290	10,8231
SEM	1,5002	1,6916	1,4345	1,5958
Min	16,08	-24,79	29,52	-14,41
Median	47,978	1,440	52,743	3,751
Max	63,91	33,05	63,14	38,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	3,45			
MW-Unterschied p-Wert	0,1411			
Gepoolter SEM	2,3255			
Hedges' g	0,3089			
Hedges' g SEM	0,2109			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1102; 0,7279			
60 Wochen^c				
n	46	46	48	48
MW	48,016	2,359	48,687	2,681
SD	10,4731	11,8924	10,6527	12,4897
SEM	1,5442	1,7534	1,5376	1,8027
Min	18,33	-39,23	18,39	-19,89
Median	50,451	2,051	51,041	1,526
Max	65,21	29,14	62,96	31,97
MW-Unterschied	0,32			
MW-Unterschied p-Wert	0,8984			
Gepoolter SEM	2,5148			
Hedges' g	0,0262			
Hedges' g SEM	0,2063			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3836; 0,4360			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	50	-	50	-
MW	40,123	-	40,221	-
SD	11,3372	-	8,5753	-
SEM	1,6033	-	1,2127	-
Min	12,57	-	22,04	-
Median	40,165	-	40,826	-
Max	60,32	-	61,42	-
26 Wochen				
n	46	46	47	47
MW	40,319	0,413	45,634	5,275

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	11,7784	10,8301	9,5058	8,8290
SEM	1,7366	1,5968	1,3866	1,2878
Min	8,99	-27,11	16,75	-9,82
Median	41,772	-0,529	46,113	3,935
Max	59,22	28,82	60,52	30,79
MW-Unterschied	4,86			
MW-Unterschied p-Wert	0,0199			
Gepoolter SEM	2,0514			
Hedges' g	0,4886			
Hedges' g SEM	0,2105			
Hedges' g 95 %-KI	0,0705; 0,9067			
52 Wochen				
n	45	45	45	45
MW	40,868	1,313	45,216	4,309
SD	11,0893	10,4784	8,8151	9,3898
SEM	1,6531	1,5620	1,3141	1,3997
Min	10,61	-26,24	24,08	-13,58
Median	38,980	-1,100	43,290	3,063
Max	59,16	30,04	60,56	24,94
MW-Unterschied	3,00			
MW-Unterschied p-Wert	0,1567			
Gepoolter SEM	2,0974			
Hedges' g	0,2986			
Hedges' g SEM	0,2120			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1227; 0,7199			
60 Wochen^c				
n	46	46	47	47
MW	41,547	2,067	45,135	4,776
SD	11,3605	10,5545	9,2055	8,9900
SEM	1,6750	1,5562	1,3428	1,3113
Min	14,16	-23,39	16,89	-10,62
Median	40,779	3,056	45,917	2,979

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	60,31	26,95	59,23	26,01
MW-Unterschied	2,71			
MW-Unterschied p-Wert	0,1864			
Gepoolter SEM	2,0350			
Hedges' g	0,2743			
Hedges' g SEM	0,2084			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1396; 0,6882			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	50	-	51	-
MW	55,68	-	54,53	-
SD	33,051	-	28,700	-
SEM	4,674	-	4,019	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	52,00	-	51,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	47	47	48	48
MW	59,26	2,28	66,63	11,42
SD	30,925	35,854	26,760	29,812
SEM	4,511	5,230	3,863	4,303
Min	0,0	-88,0	0,0	-48,0
Median	62,00	0,00	67,00	10,00
Max	100,0	78,0	100,0	72,0
MW-Unterschied	9,14			
MW-Unterschied p-Wert	0,1804			
Gepoolter SEM	6,7726			
Hedges' g	0,2752			
Hedges' g SEM	0,2062			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1342; 0,6847			
52 Wochen				
n	45	45	48	48

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	59,89	4,20	67,19	11,98
SD	29,460	33,910	27,532	30,121
SEM	4,392	5,055	3,974	4,348
Min	0,0	-80,0	0,0	-52,0
Median	61,00	0,00	62,00	10,00
Max	100,0	78,0	100,0	78,0
MW-Unterschied	7,78			
MW-Unterschied p-Wert	0,2463			
Gepoolter SEM	6,6677			
Hedges' g	0,2410			
Hedges' g SEM	0,2082			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1726; 0,6547			
60 Wochen^c				
n	46	46	48	48
MW	64,70	9,74	68,67	13,46
SD	25,495	32,216	27,828	29,901
SEM	3,759	4,750	4,017	4,316
Min	12,0	-68,0	0,0	-59,0
Median	63,00	0,00	72,00	10,00
Max	100,0	78,0	100,0	84,0
MW-Unterschied	3,72			
MW-Unterschied p-Wert	0,5636			
Gepoolter SEM	6,4180			
Hedges' g	0,1188			
Hedges' g SEM	0,2065			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2913; 0,5290			
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	50	-	51	-
MW	47,96	-	45,20	-
SD	19,245	-	18,541	-
SEM	2,722	-	2,596	-

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	15,0	-	5,0	-
Median	50,00	-	42,00	-
Max	87,0	-	82,0	-
26 Wochen				
n	47	47	48	48
MW	47,74	-1,36	56,39	11,22
SD	21,498	18,120	18,793	20,582
SEM	3,136	2,643	2,712	2,971
Min	10,0	-47,0	10,0	-40,3
Median	45,00	0,00	57,00	10,00
Max	92,0	45,0	97,0	92,0
MW-Unterschied	12,58			
MW-Unterschied p-Wert	0,0021			
Gepoolter SEM	3,9765			
Hedges' g	0,6431			
Hedges' g SEM	0,2104			
Hedges' g 95 %-KI	0,2252; 1,0610			
52 Wochen				
n	45	45	48	48
MW	49,84	0,82	55,98	10,81
SD	22,928	18,715	18,795	20,693
SEM	3,418	2,790	2,713	2,987
Min	5,0	-42,0	5,0	-32,0
Median	42,00	5,00	57,00	10,00
Max	95,0	50,0	97,0	90,0
MW-Unterschied	9,99			
MW-Unterschied p-Wert	0,0164			
Gepoolter SEM	4,0873			
Hedges' g	0,5013			
Hedges' g SEM	0,2107			
Hedges' g 95 %-KI	0,0827; 0,9199			
60 Wochen^c				

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	46	46	48	48
MW	48,35	0,07	53,85	8,69
SD	22,697	19,230	18,527	19,537
SEM	3,347	2,835	2,674	2,820
Min	15,0	-32,0	5,0	-37,0
Median	46,00	1,50	54,50	10,00
Max	97,0	52,0	97,0	50,0
MW-Unterschied	8,62			
MW-Unterschied p-Wert	0,0337			
Gepoolter SEM	3,9987			
Hedges' g	0,4410			
Hedges' g SEM	0,2088			
Hedges' g 95 %-KI	0,0263; 0,8557			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	50	-	51	-
MW	68,00	-	69,90	-
SD	21,405	-	19,912	-
SEM	3,027	-	2,788	-
Min	25,0	-	15,0	-
Median	70,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	95,0	-
26 Wochen				
n	46	46	48	48
MW	70,22	0,76	76,04	6,04
SD	20,949	20,193	18,507	15,573
SEM	3,089	2,977	2,671	2,248
Min	10,0	-50,0	10,0	-50,0
Median	75,00	0,00	80,00	5,00
Max	100,0	45,0	100,0	45,0
MW-Unterschied	5,28			
MW-Unterschied p-Wert	0,1603			

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	3,7304			
Hedges' g	0,2912			
Hedges' g SEM	0,2074			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1207; 0,7032			
52 Wochen				
n	45	45	46	46
MW	73,17	3,39	78,48	9,24
SD	17,825	19,563	17,444	14,943
SEM	2,657	2,916	2,572	2,203
Min	25,0	-40,0	35,0	-15,0
Median	75,00	0,00	85,00	5,00
Max	100,0	55,0	100,0	65,0
MW-Unterschied	5,85			
MW-Unterschied p-Wert	0,1130			
Gepoolter SEM	3,6546			
Hedges' g	0,3338			
Hedges' g SEM	0,2111			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0857; 0,7533			
60 Wochen^c				
n	46	46	48	48
MW	73,48	4,35	75,63	5,63
SD	19,087	21,124	19,587	20,850
SEM	2,814	3,115	2,827	3,009
Min	15,0	-50,0	20,0	-40,0
Median	80,00	2,50	80,00	5,00
Max	100,0	55,0	100,0	55,0
MW-Unterschied	1,28			
MW-Unterschied p-Wert	0,7682			
Gepoolter SEM	4,3310			
Hedges' g	0,0605			
Hedges' g SEM	0,2064			
Hedges' g	-0,3494; 0,4704			

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
95 %-KI				
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	50	-	50	-
MW	66,91	-	70,00	-
SD	27,042	-	19,821	-
SEM	3,824	-	2,803	-
Min	0,0	-	25,0	-
Median	70,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	47	47	47	47
MW	65,85	-1,18	76,00	6,11
SD	25,693	25,213	21,918	19,754
SEM	3,748	3,678	3,197	2,881
Min	10,0	-60,0	0,0	-40,0
Median	70,00	0,00	80,00	5,00
Max	100,0	95,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	7,29			
MW-Unterschied p-Wert	0,1221			
Gepoolter SEM	4,6720			
Hedges' g	0,3192			
Hedges' g SEM	0,2076			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0931; 0,7315			
52 Wochen				
n	45	45	47	47
MW	65,04	-0,53	76,86	6,97
SD	26,330	24,941	20,717	19,010
SEM	3,925	3,718	3,022	2,773
Min	5,0	-70,0	12,5	-25,0
Median	70,00	0,00	85,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	55,0
MW-Unterschied	7,50			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,1094			
p-Wert				
Gepoolter SEM	4,6382			
Hedges' g	0,3364			
Hedges' g SEM	0,2100			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0809; 0,7537			
60 Wochen^c				
n	46	46	47	47
MW	68,70	2,92	76,28	6,38
SD	25,374	22,066	22,686	21,231
SEM	3,741	3,253	3,309	3,097
Min	10,0	-40,0	0,0	-35,0
Median	75,00	0,00	85,00	5,00
Max	100,0	90,0	100,0	60,0
MW-Unterschied	3,46			
MW-Unterschied p-Wert	0,4431			
Gepoolter SEM	4,4915			
Hedges' g	0,1585			
Hedges' g SEM	0,2077			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2541; 0,5711			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	50	-	51	-
MW	71,17	-	74,84	-
SD	28,730	-	24,692	-
SEM	4,063	-	3,458	-
Min	8,3	-	25,0	-
Median	75,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	47	47	48	48
MW	72,34	-0,18	75,87	1,04
SD	27,916	31,301	27,464	27,269

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	4,072	4,566	3,964	3,936
Min	0,0	-100,0	0,0	-66,7
Median	75,00	0,00	83,33	0,00
Max	100,0	66,7	100,0	58,3
MW-Unterschied	1,22			
MW-Unterschied p-Wert	0,8401			
Gepoolter SEM	6,0283			
Hedges' g	0,0413			
Hedges' g SEM	0,2052			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3663; 0,4488			
52 Wochen				
n	45	45	48	48
MW	72,41	-0,56	76,74	1,91
SD	23,825	24,899	25,145	28,102
SEM	3,552	3,712	3,629	4,056
Min	0,0	-50,0	16,7	-58,3
Median	75,00	0,00	75,00	0,00
Max	100,0	66,7	100,0	75,0
MW-Unterschied	2,47			
MW-Unterschied p-Wert	0,6543			
Gepoolter SEM	5,4982			
Hedges' g	0,0921			
Hedges' g SEM	0,2076			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3203; 0,5045			
60 Wochen^c				
n	46	46	48	48
MW	77,36	4,35	75,87	1,04
SD	22,059	25,443	27,785	32,326
SEM	3,252	3,751	4,010	4,666
Min	25,0	-75,0	0,0	-100,0
Median	83,33	0,00	87,50	0,00
Max	100,0	66,7	100,0	75,0

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied		-3,31		
MW-Unterschied p-Wert		0,5817		
Gepoolter SEM		5,9868		
Hedges' g		-0,1126		
Hedges' g SEM		0,2065		
Hedges' g 95 %-KI		-0,5227; 0,2975		
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	50	-	51	-
MW	51,25	-	52,45	-
SD	30,749	-	25,620	-
SEM	4,348	-	3,587	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	47	47	48	48
MW	54,26	2,79	67,45	14,58
SD	29,463	27,609	28,009	29,438
SEM	4,298	4,027	4,043	4,249
Min	0,0	-50,0	0,0	-43,8
Median	56,25	0,00	75,00	12,50
Max	100,0	75,0	100,0	93,8
MW-Unterschied		11,79		
MW-Unterschied p-Wert		0,0469		
Gepoolter SEM		5,8541		
Hedges' g		0,4097		
Hedges' g SEM		0,2073		
Hedges' g 95 %-KI		-0,0021; 0,8214		
52 Wochen				
n	45	45	48	48
MW	58,19	7,50	62,24	9,38

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	28,386	28,191	29,229	32,309
SEM	4,232	4,202	4,219	4,663
Min	0,0	-56,3	12,5	-37,5
Median	50,00	0,00	62,50	3,13
Max	100,0	75,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	1,88			
MW-Unterschied p-Wert	0,7652			
Gepoolter SEM	6,2770			
Hedges' g	0,0614			
Hedges' g SEM	0,2075			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3509; 0,4736			
60 Wochen^c				
n	46	46	48	48
MW	58,61	7,93	64,06	11,20
SD	28,996	28,282	31,515	32,436
SEM	4,275	4,170	4,549	4,682
Min	0,0	-37,5	0,0	-50,0
Median	57,29	0,00	65,63	3,13
Max	100,0	81,3	100,0	87,5
MW-Unterschied	3,27			
MW-Unterschied p-Wert	0,6032			
Gepoolter SEM	6,2698			
Hedges' g	0,1064			
Hedges' g SEM	0,2065			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3037; 0,5165			
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	50	-	51	-
MW	65,00	-	63,97	-
SD	29,667	-	29,543	-
SEM	4,195	-	4,137	-
Min	0,0	-	0,0	-

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	75,00	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	46	46	48	48
MW	69,02	2,99	78,39	13,80
SD	31,594	24,606	23,876	28,625
SEM	4,658	3,628	3,446	4,132
Min	0,0	-62,5	12,5	-62,5
Median	75,00	0,00	87,50	12,50
Max	100,0	50,0	100,0	87,5
MW-Unterschied	10,81			
MW-Unterschied p-Wert	0,0523			
Gepoolter SEM	5,4987			
Hedges' g	0,4010			
Hedges' g SEM	0,2084			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0129; 0,8149			
52 Wochen				
n	45	45	47	47
MW	68,06	1,94	79,26	14,36
SD	32,263	27,432	22,614	34,576
SEM	4,809	4,089	3,299	5,043
Min	0,0	-62,5	25,0	-75,0
Median	75,00	0,00	87,50	12,50
Max	100,0	75,0	100,0	87,5
MW-Unterschied	12,42			
MW-Unterschied p-Wert	0,0589			
Gepoolter SEM	6,4924			
Hedges' g	0,3937			
Hedges' g SEM	0,2106			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0247; 0,8120			
60 Wochen^c				
n	46	46	48	48

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	71,20	5,43	76,04	11,46
SD	29,915	24,102	27,390	32,599
SEM	4,411	3,554	3,953	4,705
Min	0,0	-37,5	12,5	-62,5
Median	75,00	0,00	87,50	6,25
Max	100,0	62,5	100,0	87,5
MW-Unterschied	6,03			
MW-Unterschied p-Wert	0,3092			
Gepoolter SEM	5,8964			
Hedges' g	0,2080			
Hedges' g SEM	0,2069			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2029; 0,6189			
Vitalität				
Baseline^b				
n	50	-	51	-
MW	43,25	-	47,06	-
SD	25,249	-	22,092	-
SEM	3,571	-	3,093	-
Min	0,0	-	6,3	-
Median	43,75	-	43,75	-
Max	93,8	-	100,0	-
26 Wochen				
n	46	46	48	48
MW	47,69	3,67	60,94	13,93
SD	24,237	24,316	20,849	24,538
SEM	3,574	3,585	3,009	3,542
Min	0,0	-68,8	6,3	-31,3
Median	46,88	0,00	62,50	9,38
Max	100,0	62,5	100,0	75,0
MW-Unterschied	10,26			
MW-Unterschied p-Wert	0,0446			
Gepoolter SEM	5,0396			

	Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,4165			
Hedges' g SEM	0,2086			
Hedges' g 95 %-KI	0,0023; 0,8308			
52 Wochen				
n	45	45	46	46
MW	50,14	6,39	59,92	12,09
SD	22,750	21,215	22,995	27,304
SEM	3,391	3,163	3,390	4,026
Min	0,0	-37,5	6,3	-56,3
Median	56,25	0,00	62,50	6,25
Max	100,0	62,5	100,0	75,0
MW-Unterschied	5,70			
MW-Unterschied p-Wert	0,2686			
Gepoolter SEM	5,1199			
Hedges' g	0,2308			
Hedges' g SEM	0,2104			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1872; 0,6488			
60 Wochen^c				
n	46	46	48	48
MW	49,73	6,11	57,42	10,42
SD	24,789	24,703	23,015	27,632
SEM	3,655	3,642	3,322	3,988
Min	0,0	-50,0	6,3	-56,3
Median	50,00	6,25	62,50	6,25
Max	100,0	68,8	100,0	75,0
MW-Unterschied	4,31			
MW-Unterschied p-Wert	0,4269			
Gepoolter SEM	5,4008			
Hedges' g	0,1629			
Hedges' g SEM	0,2067			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2475; 0,5734			

Prednison ^a (N = 50)		Avacopan ^a (N = 51)	
Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall ^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden. ^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben. ^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.			

Tabelle 4-194 zeigt die Ergebnisse der Änderung der allgemeinen Lebensqualität, ermittelt über den SF-36 Fragebogen, in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit AAV-Rezidiv.

Der Mittelwert des mentalen Gesamtscores lag zur Baseline bei Patienten mit einem AAV-Rezidiv bei 50/50 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt bei 44,68 Punkten (SD = 13,02) und bei 51/51 Patienten der Avacopan-Gruppe bei mittlere 45,95 Punkten (SD = 12,26). Zu Studienwoche 26 änderte sich der mittlere mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline geringfügig bei 46/50 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,70 Punkte im Schnitt auf 46,32 Punkte (SD = 12,11). Bei 48/51 Patienten der Avacopan-Gruppe wurde ein Anstieg von durchschnittlich 3,41 Punkten auf mittlere 49,42 Punkte (SD = 11,19) beobachtet. Zu Studienwoche 52 verbesserte sich der Mittelwert im Vergleich zur Baseline mit 1,30 Punkten bzw. 4,76 Punkten weiter und betrug bei 45/50 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt 47,17 Punkte (SD = 10,06) bzw. bei 46/51 Patienten der Avacopan-Gruppe 50,46 Punkte (SD = 9,73).

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 ohne Studienmedikation änderte sich der mittlere mentale Gesamtscore geringfügig im Vergleich zur Baseline bei Patienten mit einem AAV-Rezidiv, und zwar bei 46/50 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 2,36 Punkte auf 48,02 Punkte (SD = 10,47) und bei 48/51 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 2,68 Punkte auf 48,69 Punkte (SD = 10,65). Im Vergleich zu Studienwoche 52 hat sich der mentale Gesamtscore bei Patienten mit einem AAV-Rezidiv ohne Prednison-Behandlung etwas verbessert und ohne Avacopan-Behandlung leicht reduziert.

In den Unterkategorien soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden des mentalen Gesamtscores wurden bei Patienten mit einem AAV-Rezidiv keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen dokumentiert. In der Unterkategorie soziale Funktionsfähigkeit wurde knapp eine statistische Signifikanz (Studienwoche 26 $p = 0,052$; Studienwoche 52 $p = 0,06$) verfehlt. In der Unterkategorie Vitalität wurden statistisch signifikant ($p = 0,05$) mehr Punkte in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe erreicht. Der Unterschied von 10,26 Punkten war zudem auch klinisch relevant. Somit war unter der Avacopan-Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung der Vitalität eingetreten.

Zur Baseline stand der mittlere körperliche Gesamtscore bei Patienten mit einem AAV-Rezidiv bei 50/50 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich bei 40,12 Punkten (SD = 11,34) und bei 50/51 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 40,22 Punkten (SD = 8,58). Zu Studienwoche 26 wurde eine durchschnittliche Änderung bei 46/50 Patienten der Prednison-Gruppe um 0,413 Punkte auf 40,32 Punkte (SD = 11,78) und bei 47/51 Patienten der Avacopan-Gruppe um 5,28 Punkte auf 45,63 Punkte (SD = 9,51) erreicht. Der Behandlungsunterschied war zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,02$). Zu Studienwoche 52 stieg der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline geringfügig bei 45/50 Patienten der Prednison-Gruppe um 1,31 Punkte auf 40,87 Punkte (SD = 11,09) und bei 45/51 Patienten der Avacopan-Gruppe um 4,31 Punkte auf 45,22 Punkte (SD = 8,82) an.

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit, in der die Patienten mit einem AAV-Rezidiv kein Avacopan oder Prednison erhielten, änderte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline weiter, und zwar bei 46/50 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 2,07 Punkte auf 41,55 Punkte (SD = 11,36) und bei 47/51 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt um 4,78 Punkte auf 45,14 Punkte (SD = 9,21). Im Vergleich zu Studienwoche 52 verbesserte sich der körperliche Gesamtscore in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung und blieb ohne die Behandlung mit Avacopan stabil.

In den Unterkategorien der körperlichen Funktionsfähigkeit und der körperlichen Schmerzen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den Patienten mit einem AAV-Rezidiv festgestellt. Die körperliche Rollenfunktion wurde hingegen unter Avacopan klinisch relevant und statistisch signifikant ($p = 0,05$) zu Studienwoche 26 mit 11,79 Punkten verbessert. Innerhalb der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung stieg der körperliche Gesamtscore zu jeder Zeit der Studie signifikant mehr in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe an. Zu Studienwoche 26 und zu Woche 60 war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,03$).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach AAV-Status

Insgesamt stiegen der mentale und körperliche Gesamtscore sowie die Unterkategorien bei den Patienten mit neuer AAV-Diagnose in beiden Behandlungsgruppen über die Zeit im Vergleich zur Baseline an. Die Wirksamkeit war hierbei zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar.

Innerhalb der Subgruppe der Patienten einem AAV-Rezidiv verbesserte sich im Vergleich zur Baseline der mentale Gesamtscore in beiden Behandlungsgruppen. Numerisch betrachtet erreichten die Patienten der Avacopan-Gruppe eine etwas höhere Punktzahl in der Studienphase. In den Unterkategorien soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden war die Wirksamkeit von Prednison mit Avacopan vergleichbar, während in der Unterkategorie Vitalität ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($p = 0,05$) zugunsten Avacopans vorlag. In der Unterkategorie soziale Funktionsfähigkeit wurde knapp eine statistische Signifikanz (Studienwoche 26 $p = 0,052$;

Studienwoche 52 $p = 0,06$) verfehlt. Somit wurde die mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Avacopan-Gruppe bei den Patienten mit einem AAV-Rezidiv höher als in der Prednison-Gruppe bewertet.

Insgesamt verbesserte sich im Vergleich zur Baseline der körperliche Gesamtscore bei Patienten mit einem AAV-Rezidiv über die Zeit. Zu Studienwoche 26 war der Unterschied in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,02$). In den Unterkategorien der körperlichen Funktionsfähigkeit und der körperlichen Schmerzen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den Patienten mit einem AAV-Rezidiv festgestellt. Jedoch verbesserte sich die körperliche Rollenfunktion klinisch relevant und statistisch signifikant ($p = 0,05$) zu Studienwoche 26 mit 11,79 Punkten mehr in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Innerhalb der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung stieg der körperliche Gesamtscore zu jeder Zeit der Studie signifikant stärker in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe an und war zu Studienwoche 26 und Woche 60 statistisch signifikant ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,03$). Somit wurde in der Avacopan-Gruppe die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität besser als von Prednison-Patienten eingeschätzt.

In den Subgruppen nach AAV-Status konnten in beiden Subgruppen Verbesserungen der mentalen und körperlichen gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Bei Patienten mit neuer AAV-Diagnose war die Wirksamkeit hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar. Im Vergleich sprachen die Patienten mit einem AAV-Rezidiv in Bezug auf die mentale und körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität besser auf die Therapie mit Avacopan an als die Patienten mit neuer AAV-Diagnose. Hier lagen signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans vor.

Subgruppen nach Krankheitsschwere der ADVOCATE-Studie

Subgruppe nach Nierenerkrankung

Tabelle 4-195: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	130	-	134	-
MW	42,004	-	44,493	-
SD	13,4082	-	12,8029	-
SEM	1,1760	-	1,1060	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	10,33	-	9,88	-
Median	42,278	-	45,787	-
Max	71,31	-	68,51	-
26 Wochen				
n	120	120	125	125
MW	46,909	4,944	49,569	5,107
SD	11,6602	14,2057	10,614	12,0647
SEM	1,0644	1,2968	0,9493	1,0791
Min	12,99	-30,57	8,58	-29,68
Median	48,266	4,814	52,536	3,418
Max	67,35	56,04	67,72	33,3
MW-Unterschied	0,16			
MW-Unterschied p-Wert	0,9231			
Gepoolter SEM	1,6871			
Hedges' g	0,0124			
Hedges' g SEM	0,1278			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2394; 0,2641			
52 Wochen				
n	117	117	120	120
MW	48,998	6,857	50,882	6,700
SD	10,9066	14,0426	9,8627	12,4351
SEM	1,0083	1,2982	0,9003	1,1352
Min	16,08	-33,82	27,97	-28,59
Median	50,428	6,046	53,342	4,881
Max	66,42	53,21	72,17	38,00
MW-Unterschied	-0,16			
MW-Unterschied p-Wert	0,9275			
Gepoolter SEM	1,7245			
Hedges' g	-0,0118			
Hedges' g SEM	0,1299			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2678; 0,2442			
60 Wochen^c				

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	119	119	122	122
MW	48,431	6,568	49,453	5,126
SD	11,1956	13,9423	10,9452	12,3358
SEM	1,0263	1,2781	0,9909	1,1168
Min	17,04	-39,23	16,22	-21,35
Median	50,444	5,686	50,468	3,578
Max	65,68	54,62	66,44	41,22
MW-Unterschied	-1,44			
MW-Unterschied p-Wert	0,3964			
Gepoolter SEM	1,6973			
Hedges' g	-0,1093			
Hedges' g SEM	0,1289			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3633; 0,1447			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	130	-	133	-
MW	40,373	-	39,519	-
SD	10,2580	-	10,7003	-
SEM	0,8997	-	0,9278	-
Min	12,16	-	14,41	-
Median	41,132	-	39,968	-
Max	60,43	-	62,72	-
26 Wochen				
n	120	120	124	124
MW	42,481	2,002	44,463	4,876
SD	10,0148	10,7884	10,3403	10,7425
SEM	0,9142	0,9848	0,9286	0,9647
Min	8,99	-24,46	16,75	-43,12
Median	43,483	1,464	46,036	3,781
Max	59,78	33,05	60,52	32,97
MW-Unterschied	2,87			
MW-Unterschied p-Wert	0,0381			

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	1,3786			
Hedges' g	0,2662			
Hedges' g SEM	0,1286			
Hedges' g 95 %-KI	0,0128; 0,5195			
52 Wochen				
n	117	117	119	119
MW	43,526	3,602	44,648	4,947
SD	10,6855	11,0006	9,5544	11,2389
SEM	0,9879	1,0170	0,8759	1,0303
Min	9,84	-33,28	18,65	-30,46
Median	44,885	3,064	46,220	3,393
Max	60,88	34,15	60,56	33,53
MW-Unterschied	1,35			
MW-Unterschied p-Wert	0,3538			
Gepoolter SEM	1,4477			
Hedges' g	0,1205			
Hedges' g SEM	0,1303			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1362; 0,3773			
60 Wochen^c				
n	119	119	121	121
MW	43,720	3,612	45,024	5,336
SD	10,6849	11,3957	9,6788	10,9551
SEM	0,9795	1,0446	0,8799	0,9959
Min	14,16	-35,57	16,89	-21,61
Median	44,748	3,207	45,954	4,073
Max	61,37	32,26	61,35	35,97
MW-Unterschied	1,72			
MW-Unterschied p-Wert	0,2335			
Gepoolter SEM	1,4433			
Hedges' g	0,1538			
Hedges' g SEM	0,1293			
Hedges' g	-0,1009; 0,4085			

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
95 %-KI				
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	131	-	134	-
MW	53,43	-	52,69	-
SD	32,947	-	30,548	-
SEM	2,879	-	2,639	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	51,00	-	51,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	122	122	125	125
MW	65,67	11,67	69,53	16,82
SD	26,467	34,321	27,832	33,044
SEM	2,396	3,107	2,489	2,956
Min	12,0	-69,0	0,0	-78,0
Median	67,00	9,50	74,00	12,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,15			
MW-Unterschied p-Wert	0,2310			
Gepoolter SEM	4,2885			
Hedges' g	0,1524			
Hedges' g SEM	0,1275			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0986; 0,4035			
52 Wochen				
n	118	118	122	122
MW	66,85	14,87	69,07	16,61
SD	26,973	36,161	27,385	34,315
SEM	2,483	3,329	2,479	3,107
Min	0,0	-100,0	0,0	-69,0
Median	68,00	19,00	74,00	10,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	1,74			

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,7027			
p-Wert				
Gepoolter SEM	4,5536			
Hedges' g	0,0492			
Hedges' g SEM	0,1291			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2052; 0,3036			
60 Wochen^c				
n	119	119	122	122
MW	67,03	15,34	68,55	15,66
SD	26,314	36,585	27,618	31,113
SEM	2,412	3,354	2,500	2,817
Min	0,0	-78,0	0,0	-59,0
Median	72,00	12,00	72,00	10,50
Max	100,0	100,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	0,32			
MW-Unterschied p-Wert	0,9418			
Gepoolter SEM	4,3800			
Hedges' g	0,0094			
Hedges' g SEM	0,1288			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2444; 0,2632			
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	131	-	134	-
MW	50,43	-	51,94	-
SD	18,957	-	20,817	-
SEM	1,656	-	1,798	-
Min	10,0	-	5,0	-
Median	52,00	-	52,00	-
Max	87,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	121	121	125	125
MW	50,09	-1,16	54,86	3,05
SD	19,825	18,963	20,590	20,885

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	1,802	1,724	1,842	1,868
Min	10,0	-47,0	10,0	-57,0
Median	50,00	0,00	55,00	5,00
Max	100,0	45,0	97,0	92,0
MW-Unterschied	4,21			
MW-Unterschied p-Wert	0,0990			
Gepoolter SEM	2,5420			
Hedges' g	0,2102			
Hedges' g SEM	0,1279			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0417; 0,4621			
52 Wochen				
n	118	118	122	122
MW	53,35	2,42	56,70	5,39
SD	22,392	20,322	20,933	21,713
SEM	2,061	1,871	1,895	1,966
Min	5,0	-52,0	5,0	-50,0
Median	52,00	5,00	57,00	5,00
Max	100,0	50,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	2,97			
MW-Unterschied p-Wert	0,2749			
Gepoolter SEM	2,7140			
Hedges' g	0,1407			
Hedges' g SEM	0,1293			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1140; 0,3954			
60 Wochen^c				
n	120	120	122	122
MW	52,38	1,65	56,41	4,91
SD	22,596	20,972	20,623	20,768
SEM	2,063	1,914	1,867	1,880
Min	5,0	-55,0	5,0	-52,0
Median	50,00	2,50	57,00	5,00
Max	100,0	57,0	100,0	70,0

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	3,26			
MW-Unterschied p-Wert	0,2255			
Gepoolter SEM	2,6829			
Hedges' g	0,1558			
Hedges' g SEM	0,1288			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0979; 0,4094			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	131	-	134	-
MW	62,60	-	67,39	-
SD	22,637	-	20,672	-
SEM	1,978	-	1,786	-
Min	0,0	-	5,0	-
Median	65,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	121	121	125	125
MW	71,82	9,50	76,08	9,00
SD	20,031	21,461	18,168	17,192
SEM	1,821	1,951	1,625	1,538
Min	10,0	-50,0	10,0	-50,0
Median	75,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	-0,50			
MW-Unterschied p-Wert	0,8407			
Gepoolter SEM	2,4843			
Hedges' g	-0,0257			
Hedges' g SEM	0,1275			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2769; 0,2255			
52 Wochen				
n	117	117	120	120
MW	75,75	12,54	78,27	11,69

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	18,079	22,104	18,368	18,297
SEM	1,671	2,043	1,677	1,670
Min	25,0	-45,0	30,0	-40,0
Median	80,00	10,00	85,00	10,00
Max	100,0	80,0	100,0	65,0
MW-Unterschied	-0,85			
MW-Unterschied p-Wert	0,7476			
Gepoolter SEM	2,6387			
Hedges' g	-0,0418			
Hedges' g SEM	0,1299			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2978; 0,2142			
60 Wochen^c				
n	120	120	122	122
MW	74,25	11,46	76,25	9,32
SD	19,539	21,947	20,168	18,999
SEM	1,784	2,003	1,826	1,720
Min	15,0	-50,0	20,0	-40,0
Median	80,00	10,00	80,00	10,00
Max	100,0	95,0	100,0	60,0
MW-Unterschied	-2,14			
MW-Unterschied p-Wert	0,4184			
Gepoolter SEM	2,6402			
Hedges' g	-0,1040			
Hedges' g SEM	0,1287			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3574; 0,1494			
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	132	-	133	-
MW	64,65	-	63,70	-
SD	26,837	-	27,088	-
SEM	2,336	-	2,349	-
Min	0,0	-	0,0	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	70,00	-	65,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	123	123	124	124
MW	67,72	2,73	71,95	8,59
SD	25,641	28,710	25,974	24,670
SEM	2,312	2,589	2,332	2,215
Min	0,0	-80,0	0,0	-75,0
Median	75,00	0,00	80,00	5,00
Max	100,0	95,0	100,0	80,0
MW-Unterschied	5,86			
MW-Unterschied p-Wert	0,0867			
Gepoolter SEM	3,4072			
Hedges' g	0,2183			
Hedges' g SEM	0,1276			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0331; 0,4697			
52 Wochen				
n	118	118	121	121
MW	70,67	6,64	73,48	10,61
SD	26,003	27,819	24,620	25,429
SEM	2,394	2,561	2,238	2,312
Min	0,0	-85,0	0,0	-65,0
Median	80,00	5,00	85,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	3,97			
MW-Unterschied p-Wert	0,2510			
Gepoolter SEM	3,4502			
Hedges' g	0,1486			
Hedges' g SEM	0,1296			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1067; 0,4038			
60 Wochen^c				
n	121	121	121	121

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	70,46	6,42	73,61	10,38
SD	26,263	27,602	25,949	27,104
SEM	2,388	2,509	2,359	2,464
Min	0,0	-85,0	0,0	-60,0
Median	80,00	0,00	85,00	5,00
Max	100,0	90,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	3,96			
MW-Unterschied p-Wert	0,2613			
Gepoolter SEM	3,5166			
Hedges' g	0,1443			
Hedges' g SEM	0,1287			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1093; 0,3979			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	132	-	134	-
MW	66,48	-	67,79	-
SD	29,833	-	30,534	-
SEM	2,597	-	2,638	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	75,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	123	123	125	125
MW	69,72	3,32	77,13	8,87
SD	28,912	36,570	25,770	32,061
SEM	2,607	3,297	2,305	2,868
Min	0,0	-100,0	0,0	-75,0
Median	75,00	0,00	83,33	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,55			
MW-Unterschied p-Wert	0,2053			
Gepoolter SEM	4,3699			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,1610			
Hedges' g SEM	0,1272			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0896; 0,4115			
52 Wochen				
n	118	118	122	122
MW	74,15	8,12	78,42	10,72
SD	26,518	33,020	24,822	31,537
SEM	2,441	3,040	2,247	2,855
Min	0,0	-75,0	16,7	-66,7
Median	75,00	8,33	87,50	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	2,60			
MW-Unterschied p-Wert	0,5336			
Gepoolter SEM	4,1704			
Hedges' g	0,0803			
Hedges' g SEM	0,1292			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1742; 0,3348			
60 Wochen^c				
n	121	121	122	122
MW	73,76	8,06	78,01	10,18
SD	28,109	35,289	26,003	33,753
SEM	2,555	3,208	2,354	3,056
Min	0,0	-100,0	0,0	-100,0
Median	75,00	0,00	91,67	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	2,12			
MW-Unterschied p-Wert	0,6327			
Gepoolter SEM	4,4306			
Hedges' g	0,0612			
Hedges' g SEM	0,1283			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1916; 0,3140			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	132	-	134	-
MW	48,06	-	46,35	-
SD	30,804	-	31,347	-
SEM	2,681	-	2,708	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	123	123	125	125
MW	57,72	9,96	65,70	18,37
SD	27,618	33,883	27,868	33,861
SEM	2,490	3,055	2,493	3,029
Min	0,0	-62,5	0,0	-100,0
Median	56,25	6,25	68,75	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	8,41			
MW-Unterschied p-Wert	0,0517			
Gepoolter SEM	4,3021			
Hedges' g	0,2475			
Hedges' g SEM	0,1275			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0036; 0,4986			
52 Wochen				
n	118	118	122	122
MW	63,14	16,15	65,11	17,59
SD	28,581	32,309	29,092	34,108
SEM	2,631	2,974	2,634	3,088
Min	0,0	-75,0	0,0	-100,0
Median	62,50	18,75	71,88	18,75
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	1,44			
MW-Unterschied	0,7373			

		Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
		Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert					
Gepoolter SEM			4,2872		
Hedges' g			0,0432		
Hedges' g SEM			0,1291		
Hedges' g 95 %-KI			-0,2112; 0,2976		
60 Wochen^c					
n		121	121	122	122
MW		63,74	15,91	67,93	20,10
SD		29,193	34,297	27,484	33,272
SEM		2,654	3,118	2,488	3,012
Min		0,0	-75,0	0,0	-50,0
Median		68,75	12,50	75,00	18,75
Max		100,0	93,8	100,0	100,0
MW-Unterschied			4,19		
MW-Unterschied p-Wert			0,3348		
Gepoolter SEM			4,3352		
Hedges' g			0,1236		
Hedges' g SEM			0,1284		
Hedges' g 95 %-KI			-0,1293; 0,3766		
Soziale Funktionsfähigkeit					
Baseline^b					
n		130	-	134	-
MW		59,90	-	62,50	-
SD		31,156	-	30,810	-
SEM		2,733	-	2,662	-
Min		0,0	-	0,0	-
Median		62,50	-	62,50	-
Max		100,0	-	100,0	-
26 Wochen					
n		120	120	125	125
MW		75,00	14,48	78,20	15,80
SD		26,873	31,920	23,966	32,228

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,453	2,914	2,144	2,883
Min	0,0	-75,0	12,5	-62,5
Median	81,25	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	1,32			
MW-Unterschied p-Wert	0,7477			
Gepoolter SEM	4,0992			
Hedges' g	0,0410			
Hedges' g SEM	0,1278			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2107; 0,2928			
52 Wochen				
n	117	117	121	121
MW	77,35	17,95	80,68	18,49
SD	26,665	32,924	21,771	34,274
SEM	2,465	3,044	1,979	3,116
Min	0,0	-62,5	25,0	-75,0
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	0,54			
MW-Unterschied p-Wert	0,9014			
Gepoolter SEM	4,3561			
Hedges' g	0,0160			
Hedges' g SEM	0,1297			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2394; 0,2715			
60 Wochen^c				
n	118	118	121	121
MW	77,12	17,48	76,45	14,05
SD	26,869	33,618	25,678	32,539
SEM	2,474	3,095	2,334	2,958
Min	0,0	-87,5	12,5	-50,0
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	-3,43			
MW-Unterschied p-Wert	0,4238			
Gepoolter SEM	4,2812			
Hedges' g	-0,1034			
Hedges' g SEM	0,1295			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3584; 0,1517			
Vitalität				
Baseline^b				
n	131	-	134	-
MW	42,86	-	46,08	-
SD	24,468	-	22,912	-
SEM	2,138	-	1,979	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	37,50	-	43,75	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	121	121	125	125
MW	52,69	9,95	57,63	11,68
SD	22,474	26,820	22,130	26,322
SEM	2,043	2,438	1,979	2,354
Min	6,3	-43,8	0,0	-50,0
Median	56,25	6,25	62,50	12,50
Max	100,0	75,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	1,73			
MW-Unterschied p-Wert	0,6102			
Gepoolter SEM	3,3890			
Hedges' g	0,0649			
Hedges' g SEM	0,1276			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1863; 0,3162			
52 Wochen				
n	117	117	120	120
MW	56,94	15,12	59,69	13,39

	Prednison ^a (N = 134)		Avacopan ^a (N = 134)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	23,611	26,020	21,343	26,246
SEM	2,183	2,406	1,948	2,396
Min	0,0	-43,8	6,3	-56,3
Median	56,25	12,50	62,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	75,0
MW-Unterschied	-1,73			
MW-Unterschied p-Wert	0,6109			
Gepoolter SEM	3,3955			
Hedges' g	-0,0660			
Hedges' g SEM	0,1300			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3220; 0,1901			
60 Wochen^c				
n	120	120	122	122
MW	55,78	13,52	58,45	12,19
SD	22,486	25,997	21,842	25,229
SEM	2,053	2,373	1,978	2,284
Min	12,5	-50,0	12,5	-56,3
Median	56,25	12,50	62,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	75,0
MW-Unterschied	-1,33			
MW-Unterschied p-Wert	0,6867			
Gepoolter SEM	3,2936			
Hedges' g	-0,0518			
Hedges' g SEM	0,1286			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3051; 0,2015			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-195 zeigt die Daten der Änderung der allgemeinen Lebensqualität, ermittelt über den SF-36 Fragebogen, in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline.

Der Mittelwert des mentalen Gesamtscores stand zur Baseline bei den Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline bei 130/134 Patienten der Prednison-Gruppe bei 42,00 Punkten (SD = 13,41) und bei 134/134 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 44,50 Punkten (SD = 12,80). Zu Studienwoche 26 verbesserte sich der mittlere mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 120/134 Patienten der Prednison-Gruppe um 4,94 Punkte auf 46,91 Punkte (SD = 11,66) und bei 125/134 Patienten der Avacopan-Gruppe um 5,11 Punkte auf 49,57 Punkte (SD = 10,61). Zu Studienwoche 52 stieg der mittlere mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline weiter an. Bei 117/134 Patienten der Prednison-Gruppe betrug die Erhöhung im Schnitt 6,86 Punkte auf 49,00 Punkte (SD = 10,91) und bei 120/134 Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich 6,70 Punkte auf 50,89 Punkte (SD = 9,86).

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit ohne Studienmedikation änderte sich der mittlere mentale Gesamtscore geringfügig im Vergleich zur Baseline. Bei 119/134 Patienten der Prednison-Gruppe wurde eine Änderung von durchschnittlich 6,57 Punkten auf 48,43 Punkte (SD = 11,20) und bei 122/134 Patienten der Avacopan-Gruppe von 5,13 Punkten auf 49,45 Punkte (SD = 11,38). Im Vergleich zu Studienwoche 52 ist der mentale Gesamtscore in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung stabil geblieben und ohne Avacopan-Behandlung leicht gesunken.

Innerhalb aller Unterkategorien des mentalen Gesamtscores lagen bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor.

Zur Baseline betrug der mittlere körperliche Gesamtscore bei den Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline bei 130/134 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 40,37 Punkte (SD = 10,26) und bei 133/134 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 39,52 Punkte (SD = 10,70). Zu Woche 26 änderte sich der körperliche Gesamtscore durchschnittlich bei 120/134 Patienten der Prednison-Gruppe 2,00 Punkte auf 42,48 Punkte (SD = 10,01) und bei 124/134 Patienten der Avacopan-Gruppe um 4,88 Punkte auf 44,46 Punkte (SD = 10,34). Der Behandlungsunterschied war zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,04$). Zu Studienwoche 52 stieg der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline weiter an, und zwar bei 117/134 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 3,60 Punkte auf 43,53 Punkte (SD = 10,69) und bei 119/134 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 4,95 Punkte auf 44,65 Punkte (SD = 9,55).

In der Nachbeobachtungszeit, in der die Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline kein Avacopan oder Prednison mehr erhielten, verbesserte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores geringfügig im Vergleich zur Baseline, dementsprechend bei 119/134 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 3,61 Punkte auf 42,72 Punkte (SD = 10,68) und bei 121/134 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt um 5,34 Punkte auf 45,02 Punkte (SD = 9,68). Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb der körperliche Gesamtscore in der

Nachbeobachtungsphase ohne Prednison- und Avacopan-Behandlung in beiden Behandlungsarmen stabil.

In allen Unterkategorien des körperlichen Gesamtscores wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Tabelle 4-196: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	30	-	32	-
MW	42,710	-	42,870	-
SD	13,0469	-	12,1183	-
SEM	2,3820	-	2,1422	-
Min	21,63	-	17,61	-
Median	42,428	-	42,193	-
Max	64,83	-	69,27	-
26 Wochen				
n	27	27	29	29
MW	47,551	3,738	48,791	5,547
SD	10,9165	12,2264	10,8710	10,4235
SEM	2,1009	2,3530	2,0187	1,9356
Min	19,69	-12,94	24,41	-14,16
Median	51,069	3,529	51,338	2,945
Max	62,28	38,33	63,34	26,54
MW-Unterschied	1,81			
MW-Unterschied p-Wert	0,5552			
Gepoolter SEM	3,0468			
Hedges' g	0,1575			
Hedges' g SEM	0,2678			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3795; 0,6945			
52 Wochen				
n	27	27	28	28

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	47,850	3,935	50,719	7,391
SD	10,2155	10,2517	9,6284	11,4858
SEM	1,9660	1,9729	1,8196	2,1706
Min	17,77	-19,97	30,53	-14,41
Median	49,494	2,936	54,246	5,134
Max	62,31	31,94	63,14	31,82
MW-Unterschied	3,46			
MW-Unterschied p-Wert	0,2440			
Gepoolter SEM	2,9332			
Hedges' g	0,3126			
Hedges' g SEM	0,2714			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2317; 0,8569			
60 Wochen^c				
n	26	26	28	28
MW	48,897	5,516	49,207	5,879
SD	9,9544	10,5074	10,9192	11,4949
SEM	1,9522	2,0607	2,0635	2,1723
Min	19,51	-13,99	27,77	-18,10
Median	50,894	5,242	53,740	3,733
Max	62,30	31,24	59,54	31,97
MW-Unterschied	0,36			
MW-Unterschied p-Wert	0,9040			
Gepoolter SEM	2,9942			
Hedges' g	0,0324			
Hedges' g SEM	0,2724			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5141; 0,5790			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	30	-	32	-
MW	39,104	-	38,058	-
SD	11,5480	-	8,3626	-
SEM	2,1084	-	1,4783	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	17,43	-	17,65	-
Median	40,800	-	39,415	-
Max	60,32	-	53,06	-
26 Wochen				
n	27	27	29	29
MW	40,145	0,894	42,870	4,231
SD	12,0484	10,3998	10,1537	10,2066
SEM	2,3187	2,0014	1,8855	1,8953
Min	18,99	-27,11	18,47	-19,55
Median	39,650	-0,440	44,253	4,285
Max	59,22	24,85	58,27	26,46
MW-Unterschied	3,34			
MW-Unterschied p-Wert	0,2313			
Gepoolter SEM	2,7564			
Hedges' g	0,3195			
Hedges' g SEM	0,2691			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2201; 0,8590			
52 Wochen				
n	27	27	28	28
MW	41,314	2,693	45,300	6,753
SD	11,3236	11,3197	10,5212	10,0440
SEM	2,1792	2,1785	1,9883	1,8981
Min	18,99	-26,24	20,69	-9,80
Median	40,184	1,552	46,168	7,709
Max	59,01	27,98	61,75	27,01
MW-Unterschied	4,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,1658			
Gepoolter SEM	2,8894			
Hedges' g	0,3744			
Hedges' g SEM	0,2721			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1713; 0,9202			
60 Wochen^c				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	26	26	28	28
MW	41,729	3,480	45,032	6,485
SD	11,3309	11,4423	10,9135	10,8356
SEM	2,2222	2,2440	2,0625	2,0477
Min	16,17	-23,39	17,39	-11,84
Median	41,128	4,040	47,403	7,745
Max	59,01	28,45	59,39	26,01
MW-Unterschied	3,01			
MW-Unterschied p-Wert	0,3272			
Gepoolter SEM	3,0379			
Hedges' g	0,2660			
Hedges' g SEM	0,2736			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2829; 0,8150			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	30	-	32	-
MW	49,60	-	46,00	-
SD	32,108	-	30,827	-
SEM	5,862	-	5,450	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	41,00	-	46,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	27	27	29	29
MW	55,63	7,67	59,52	10,90
SD	31,314	39,725	27,410	32,140
SEM	6,026	7,645	5,090	5,968
Min	0,0	-88,0	0,0	-48,0
Median	62,00	0,00	52,00	10,00
Max	100,0	88,0	100,0	78,0
MW-Unterschied	3,23			
MW-Unterschied p-Wert	0,7404			

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	9,6986			
Hedges' g	0,0885			
Hedges' g SEM	0,2676			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4479; 0,6249			
52 Wochen				
n	27	27	28	28
MW	59,07	12,63	67,86	17,86
SD	29,667	34,620	29,190	36,738
SEM	5,709	6,663	5,516	6,943
Min	0,0	-80,0	10,0	-48,0
Median	61,00	12,00	68,00	10,50
Max	100,0	88,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	5,23			
MW-Unterschied p-Wert	0,5891			
Gepoolter SEM	9,6229			
Hedges' g	0,1444			
Hedges' g SEM	0,2701			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3974; 0,6861			
60 Wochen^c				
n	26	26	28	28
MW	65,23	19,38	68,93	18,93
SD	28,861	35,991	28,166	33,006
SEM	5,660	7,058	5,323	6,238
Min	12,0	-68,0	12,0	-59,0
Median	68,00	14,00	74,00	22,00
Max	100,0	90,0	100,0	84,0
MW-Unterschied	-0,45			
MW-Unterschied p-Wert	0,9621			
Gepoolter SEM	9,4196			
Hedges' g	-0,0129			
Hedges' g SEM	0,2724			
Hedges' g	-0,5594; 0,5337			

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
95 %-KI				
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	30	-	32	-
MW	54,10	-	49,38	-
SD	20,314	-	20,127	-
SEM	3,709	-	3,558	-
Min	25,0	-	15,0	-
Median	51,00	-	44,50	-
Max	100,0	-	85,0	-
26 Wochen				
n	27	27	29	29
MW	47,33	-7,96	54,03	4,10
SD	22,765	14,722	18,590	15,312
SEM	4,381	2,833	3,452	2,843
Min	10,0	-45,0	20,0	-37,0
Median	45,00	-5,00	55,00	5,00
Max	100,0	17,0	90,0	27,0
MW-Unterschied	12,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,0040			
Gepoolter SEM	4,0135			
Hedges' g	0,7912			
Hedges' g SEM	0,2777			
Hedges' g 95 %-KI	0,2345; 1,3480			
52 Wochen				
n	27	27	28	28
MW	48,96	-5,78	60,00	10,50
SD	22,604	14,028	18,379	18,971
SEM	4,350	2,700	3,473	3,585
Min	15,0	-32,0	25,0	-32,0
Median	47,00	0,00	62,00	10,00
Max	100,0	12,0	100,0	47,0
MW-Unterschied	16,28			

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,0006			
p-Wert				
Gepoolter SEM	4,4880			
Hedges' g	0,9593			
Hedges' g SEM	0,2848			
Hedges' g 95 %-KI	0,3880; 1,5305			
60 Wochen^c				
n	26	26	28	28
MW	47,85	-5,85	57,54	8,04
SD	24,164	16,260	18,980	20,132
SEM	4,739	3,189	3,587	3,805
Min	15,0	-38,0	15,0	-32,0
Median	43,50	-4,00	59,50	6,00
Max	100,0	22,0	95,0	47,0
MW-Unterschied	13,89			
MW-Unterschied p-Wert	0,0072			
Gepoolter SEM	4,9646			
Hedges' g	0,7450			
Hedges' g SEM	0,2816			
Hedges' g 95 %-KI	0,1799; 1,3101			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	30	-	32	-
MW	62,33	-	66,41	-
SD	21,605	-	18,327	-
SEM	3,945	-	3,240	-
Min	25,0	-	25,0	-
Median	55,00	-	67,50	-
Max	100,0	-	95,0	-
26 Wochen				
n	27	27	29	29
MW	72,59	8,33	75,17	7,93
SD	17,452	22,014	16,228	15,841

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	3,359	4,237	3,014	2,942
Min	30,0	-30,0	40,0	-35,0
Median	75,00	5,00	75,00	5,00
Max	100,0	60,0	100,0	45,0
MW-Unterschied	-0,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,9385			
Gepoolter SEM	5,1582			
Hedges' g	-0,0207			
Hedges' g SEM	0,2674			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5569; 0,5155			
52 Wochen				
n	27	27	28	28
MW	73,89	10,56	77,68	10,36
SD	17,831	19,282	16,301	17,156
SEM	3,432	3,711	3,081	3,242
Min	25,0	-20,0	35,0	-20,0
Median	75,00	5,00	82,50	7,50
Max	100,0	60,0	100,0	45,0
MW-Unterschied	-0,20			
MW-Unterschied p-Wert	0,9678			
Gepoolter SEM	4,9277			
Hedges' g	-0,0108			
Hedges' g SEM	0,2697			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5518; 0,5302			
60 Wochen^c				
n	26	26	28	28
MW	75,77	13,46	74,11	6,79
SD	15,918	17,249	17,850	17,910
SEM	3,122	3,383	3,373	3,385
Min	40,0	-10,0	35,0	-25,0
Median	80,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	60,0	90,0	50,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied		-6,67		
MW-Unterschied p-Wert		0,1693		
Gepoolter SEM		4,7857		
Hedges' g		-0,3736		
Hedges' g SEM		0,2747		
Hedges' g 95 %-KI		-0,9248; 0,1777		
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	30	-	32	-
MW	61,67	-	63,91	-
SD	29,576	-	26,050	-
SEM	5,400	-	4,605	-
Min	15,0	-	10,0	-
Median	65,00	-	72,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	27	27	29	29
MW	68,70	5,00	71,84	7,70
SD	28,474	22,617	25,057	24,898
SEM	5,480	4,353	4,653	4,623
Min	20,0	-45,0	0,0	-40,0
Median	80,00	0,00	80,00	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	80,0
MW-Unterschied		2,70		
MW-Unterschied p-Wert		0,6724		
Gepoolter SEM		6,3499		
Hedges' g		0,1117		
Hedges' g SEM		0,2676		
Hedges' g 95 %-KI		-0,4248; 0,6483		
52 Wochen				
n	27	27	28	28
MW	70,19	8,52	75,89	12,50

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	25,589	26,378	25,497	23,393
SEM	4,925	5,076	4,818	4,421
Min	20,0	-50,0	10,0	-25,0
Median	75,00	0,00	85,00	7,50
Max	100,0	75,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	3,98			
MW-Unterschied p-Wert	0,5569			
Gepoolter SEM	6,7313			
Hedges' g	0,1576			
Hedges' g SEM	0,2701			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3843; 0,6994			
60 Wochen^c				
n	26	26	28	28
MW	70,96	9,81	76,25	12,86
SD	24,981	23,216	25,914	25,978
SEM	4,899	4,553	4,897	4,909
Min	15,0	-25,0	5,0	-35,0
Median	77,50	7,50	82,50	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	3,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,6506			
Gepoolter SEM	6,6954			
Hedges' g	0,1218			
Hedges' g SEM	0,2726			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4253; 0,6688			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	30	-	32	-
MW	69,72	-	67,71	-
SD	30,832	-	29,463	-
SEM	5,629	-	5,208	-
Min	0,0	-	0,0	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	75,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	27	27	29	29
MW	78,40	7,10	77,59	10,06
SD	26,781	32,906	27,377	27,402
SEM	5,154	6,333	5,084	5,088
Min	0,0	-50,0	0,0	-75,0
Median	91,67	8,33	91,67	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	66,7
MW-Unterschied	2,96			
MW-Unterschied p-Wert	0,7170			
Gepoolter SEM	8,1237			
Hedges' g	0,0967			
Hedges' g SEM	0,2676			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4398; 0,6332			
52 Wochen				
n	27	27	28	28
MW	76,23	4,01	81,55	13,39
SD	23,875	29,722	23,718	28,085
SEM	4,595	5,720	4,482	5,308
Min	8,3	-58,3	25,0	-33,3
Median	83,33	0,00	100,00	16,67
Max	100,0	83,3	100,0	75,0
MW-Unterschied	9,38			
MW-Unterschied p-Wert	0,2347			
Gepoolter SEM	7,8034			
Hedges' g	0,3199			
Hedges' g SEM	0,2714			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2245; 0,8644			
60 Wochen^c				
n	26	26	28	28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	79,17	8,01	82,44	14,29
SD	26,061	32,187	26,868	28,315
SEM	5,111	6,312	5,078	5,351
Min	0,0	-50,0	16,7	-41,7
Median	87,50	0,00	100,00	0,00
Max	100,0	91,7	100,0	75,0
MW-Unterschied	6,28			
MW-Unterschied p-Wert	0,4513			
Gepoolter SEM	8,2749			
Hedges' g	0,2047			
Hedges' g SEM	0,2731			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3433; 0,7526			
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	30	-	32	-
MW	45,00	-	44,92	-
SD	33,210	-	27,333	-
SEM	6,063	-	4,832	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	27	27	29	29
MW	58,33	11,81	65,52	19,18
SD	32,244	30,976	29,010	33,571
SEM	6,205	5,961	5,387	6,234
Min	0,0	-50,0	0,0	-56,3
Median	56,25	12,50	62,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	7,37			
MW-Unterschied p-Wert	0,3966			
Gepoolter SEM	8,6253			

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,2247			
Hedges' g SEM	0,2683			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3132; 0,7625			
52 Wochen				
n	27	27	28	28
MW	59,49	13,19	69,20	22,99
SD	33,134	34,640	29,752	32,678
SEM	6,377	6,666	5,623	6,176
Min	0,0	-43,8	6,3	-31,3
Median	50,00	6,25	68,75	18,75
Max	100,0	93,8	100,0	75,0
MW-Unterschied	9,80			
MW-Unterschied p-Wert	0,2857			
Gepoolter SEM	9,0873			
Hedges' g	0,2871			
Hedges' g SEM	0,2711			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2567; 0,8308			
60 Wochen^c				
n	26	26	28	28
MW	60,10	15,87	65,40	19,20
SD	31,676	34,334	33,570	39,562
SEM	6,212	6,734	6,344	7,477
Min	0,0	-37,5	0,0	-50,0
Median	62,50	12,50	68,75	9,38
Max	100,0	100,0	100,0	87,5
MW-Unterschied	3,33			
MW-Unterschied p-Wert	0,7420			
Gepoolter SEM	10,0624			
Hedges' g	0,0884			
Hedges' g SEM	0,2725			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4584; 0,6351			

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	30	-	32	-
MW	55,42	-	55,47	-
SD	31,773	-	32,056	-
SEM	5,801	-	5,667	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	56,25	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	27	27	29	29
MW	68,06	11,11	72,84	15,52
SD	34,203	29,281	28,752	28,476
SEM	6,582	5,635	5,339	5,288
Min	0,0	-62,5	0,0	-37,5
Median	75,00	0,00	75,00	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	4,41			
MW-Unterschied p-Wert	0,5706			
Gepoolter SEM	7,7276			
Hedges' g	0,1506			
Hedges' g SEM	0,2678			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3863; 0,6876			
52 Wochen				
n	27	27	28	28
MW	69,91	13,89	80,36	23,21
SD	33,119	29,890	24,634	33,109
SEM	6,374	5,752	4,655	6,257
Min	0,0	-37,5	12,5	-37,5
Median	75,00	0,00	93,75	18,75
Max	100,0	75,0	100,0	87,5
MW-Unterschied	9,32			
MW-Unterschied	0,2778			

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	8,4992			
Hedges' g	0,2910			
Hedges' g SEM	0,2711			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2528; 0,8349			
60 Wochen^c				
n	26	26	28	28
MW	72,12	16,83	75,89	18,75
SD	30,884	29,568	31,167	34,443
SEM	6,057	5,799	5,890	6,509
Min	0,0	-25,0	0,0	-62,5
Median	75,00	0,00	93,75	12,50
Max	100,0	62,5	100,0	87,5
MW-Unterschied	1,92			
MW-Unterschied p-Wert	0,8265			
Gepoolter SEM	8,7175			
Hedges' g	0,0588			
Hedges' g SEM	0,2724			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4879; 0,6054			
Vitalität				
Baseline^b				
n	30	-	32	-
MW	43,13	-	38,67	-
SD	25,604	-	23,783	-
SEM	4,675	-	4,204	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	40,63	-	34,38	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	27	27	29	29
MW	45,83	0,23	54,31	14,22
SD	25,828	22,231	23,152	24,657

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	4,971	4,278	4,299	4,579
Min	0,0	-68,8	6,3	-25,0
Median	50,00	0,00	56,25	6,25
Max	100,0	37,5	87,5	62,5
MW-Unterschied	13,99			
MW-Unterschied p-Wert	0,0297			
Gepoolter SEM	6,2665			
Hedges' g	0,5865			
Hedges' g SEM	0,2731			
Hedges' g 95 %-KI	0,0389; 1,1341			
52 Wochen				
n	27	27	28	28
MW	50,23	4,63	58,71	19,20
SD	23,223	17,728	23,652	25,398
SEM	4,469	3,412	4,470	4,800
Min	6,3	-25,0	12,5	-37,5
Median	50,00	0,00	62,50	12,50
Max	100,0	43,8	100,0	62,5
MW-Unterschied	14,57			
MW-Unterschied p-Wert	0,0166			
Gepoolter SEM	5,8891			
Hedges' g	0,6536			
Hedges' g SEM	0,2768			
Hedges' g 95 %-KI	0,0984; 1,2089			
60 Wochen^c				
n	26	26	28	28
MW	50,48	6,01	56,03	16,52
SD	24,933	23,880	24,796	28,928
SEM	4,890	4,683	4,686	5,467
Min	0,0	-50,0	6,3	-31,3
Median	56,25	3,13	65,63	6,25
Max	100,0	43,8	87,5	62,5

	Prednison ^a (N = 30)		Avacopan ^a (N = 32)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied		10,51		
MW-Unterschied p-Wert		0,1503		
Gepoolter SEM		7,1985		
Hedges' g		0,3891		
Hedges' g SEM		0,2749		
Hedges' g 95 %-KI		-0,1626; 0,9407		
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-196 zeigt die Ergebnisse der Änderung der allgemeinen Lebensqualität, ermittelt über den SF-36 Fragebogen, in der ADVOCATE-Studie bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline.

Der Mittelwert des mentalen Gesamtscores lag zur Baseline bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline bei 30/30 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt bei 42,71 Punkte (SD = 13,05) und bei 32/32 Patienten der Avacopan-Gruppe mittlere 42,87 Punkte (SD = 12,12). Zu Studienwoche 26 änderte sich der mittlere mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 27/30 Patienten der Prednison-Gruppe um 3,74 Punkte auf 47,55 Punkte (SD = 10,92) und bei 29/32 Patienten der Avacopan-Gruppe um 5,55 Punkte auf mittlere 48,79 Punkte (SD = 10,87). Zu Studienwoche 52 erhöhte sich der Mittelwert im Vergleich zur Baseline bei 27/30 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 3,46 Punkte auf 47,85 Punkte (SD = 10,22) und bei 28/32 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 7,39 Punkte auf 50,72 Punkte (SD = 9,63).

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 ohne Studienmedikation stieg der mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline weiter an, und zwar bei 26/30 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 5,52 Punkte auf 48,90 Punkte (SD = 9,95) und bei 28/32 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 5,88 Punkte auf 49,21 Punkte (SD = 10,92). Im Vergleich zu Studienwoche 52 hat sich der mentale Gesamtscore zu Woche 60 bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline ohne Prednison-Behandlung etwas verbessert und ohne Avacopan-Behandlung leicht reduziert.

In den Unterkategorien des mentalen Gesamtscores soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden wurden bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline war die Wirksamkeit zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar. In der Unterkategorie Vitalität hingegen lagen zu Studienwoche 26 und 52 statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Avacopan vor (jeweils $p = 0,03$).

Zur Baseline stand der mittlere körperliche Gesamtscore bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline bei 30/30 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich bei 39,10 Punkten (SD = 11,55) und bei 32/32 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 38,06 Punkten (SD = 8,36). Zu Studienwoche 26 änderte sich der körperliche Gesamtscore bei 27/30 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 0,894 Punkte auf 40,15 Punkte (SD = 12,05). In der Avacopan-Gruppe wurde bei 29/32 Patienten eine erhöhte Zunahme von durchschnittlich 4,23 Punkten auf 42,87 Punkte (SD = 10,15) beobachtet. Zu Studienwoche 52 stieg der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline bei 27/30 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 2,69 Punkte auf 41,31 Punkte (SD = 11,32) und bei 28/32 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 6,75 Punkte auf 45,30 Punkte (SD = 10,52) an.

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit, in der die Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline keine Studienmedikation erhielten, änderte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline, und zwar bei 26/30 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 3,48 Punkte auf 41,73 Punkte (SD = 11,33) und bei 28/32 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt um 6,49 Punkte auf 45,03 Punkte (SD = 10,91). Im Vergleich zur Studienphase der Woche 52 blieb der körperliche Gesamtscore in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison- und Avacopan-Behandlung in beiden Behandlungsarmen stabil.

In den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und körperliche Rollenfunktion waren die Ergebnisse zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung wurde jeder Zeit von der Avacopan-Gruppe signifikant höher bewertet als von der Prednison-Gruppe (Woche 26: $p = 0,004$; Woche 52: $p = 0,0006$; Woche 60: $p = 0,007$).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Nierenerkrankung

Insgesamt stieg der mentale Gesamtscore bei den Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline in beiden Behandlungsgruppen über die Zeit im Vergleich zur Baseline an. Die Ergebnisse des Gesamtscores als auch der dazugehörigen Unterkategorien waren zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe vergleichbar. Insgesamt bewerteten die Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline die mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität somit in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Der körperliche Gesamtscore erhöhte sich bei den Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline über die Zeit. Zwischen den Behandlungsarmen wurden statistisch signifikant mehr Punkte im körperlichen

Gesamtscore zu Studienwoche 26 in der Avacopan-Gruppe dokumentiert als in der Prednison-Gruppe. Die Ergebnisse der Unterkategorien waren unter der Prednison- und der Avacopan-Behandlung vergleichbar. Insgesamt haben Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Avacopan-Behandlung höher eingeschätzt.

Innerhalb der Subgruppe der Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline verbesserte sich im Vergleich zur Baseline der mentale Gesamtscore in beiden Behandlungsgruppen. Numerisch betrachtet erreichten die Patienten der Avacopan-Gruppe eine etwas höhere Punktzahl in der Studienphase, während zur Nachbeobachtungszeit die erreichte Punktezahl zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar blieb. In der Unterkategorie Vitalität lagen zu Studienwoche 26 und 52 statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans vor (jeweils $p = 0,03$).

Insgesamt verbesserte sich im Vergleich zur Baseline ebenso der körperliche Gesamtscore bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline über die Zeit, hierbei waren die Ergebnisse der Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe numerisch überlegen. Bei der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung lagen zu Woche 26, 52 und 60 stets statistisch signifikante Unterschiede zugunsten Avacopans vor ($p = 0,004$; $p = 0,0006$; $p = 0,007$). Die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich somit bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline stärker in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison Gruppe.

In den Subgruppen nach Nierenerkrankung konnten in beiden Subgruppen Verbesserungen des mentalen und körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline über die Zeit festgestellt werden. Innerhalb der Subgruppe der Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline war die Wirksamkeit zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar. Beim körperlichen Gesamtscore wurden zu Woche 26 statistisch mehr Punkte in der Avacopan-Gruppe erreicht. In der Subgruppe der Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Avacopans festzustellen. Im Vergleich zwischen den Subgruppen haben die Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline somit unter der Therapie mit Avacopan ihre allgemeine Lebensqualität besser bewertet als die Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline.

Allgemeine Subgruppen der ADVOCATE-Studie

Subgruppen nach Geschlecht

Tabelle 4-197: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Männliche Patienten

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	85	-	98	-
MW	44,788	-	44,007	-
SD	12,5331	-	12,3058	-
SEM	1,3594	-	1,2431	-
Min	13,93	-	15,05	-
Median	46,177	-	44,573	-
Max	71,31	-	68,51	-
26 Wochen				
n	80	80	91	91
MW	47,887	3,160	49,206	5,135
SD	10,7582	13,2848	10,4817	12,0437
SEM	1,2028	1,4853	1,0988	1,2625
Min	19,69	-30,57	8,58	-29,68
Median	50,134	3,909	52,340	3,418
Max	64,06	40,11	63,18	30,46
MW-Unterschied	1,98			
MW-Unterschied p-Wert	0,3124			
Gepoolter SEM	1,9494			
Hedges' g	0,1556			
Hedges' g SEM	0,1535			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1474; 0,4586			
52 Wochen				
n	77	77	88	88
MW	48,951	4,332	50,097	6,156
SD	10,2639	12,7087	9,8092	11,6479
SEM	1,1697	1,4483	1,0457	1,2417
Min	17,77	-33,82	29,52	-15,95
Median	49,904	3,788	52,662	3,939
Max	66,42	42,31	63,18	34,96
MW-Unterschied	1,82			
MW-Unterschied	0,3404			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	1,9077			
Hedges' g	0,1494			
Hedges' g SEM	0,1563			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1592; 0,4579			
60 Wochen^c				
n	78	78	90	90
MW	49,251	4,739	48,933	5,013
SD	11,2357	13,7889	11,0273	11,8139
SEM	1,2722	1,5613	1,1624	1,2453
Min	17,04	-39,23	16,22	-20,23
Median	51,178	4,059	51,833	3,354
Max	65,21	45,13	66,44	41,22
MW-Unterschied	0,27			
MW-Unterschied p-Wert	0,8910			
Gepoolter SEM	1,9971			
Hedges' g	0,0214			
Hedges' g SEM	0,1547			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2841; 0,3268			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	85	-	98	-
MW	41,442	-	39,848	-
SD	9,7579	-	9,8306	-
SEM	1,0584	-	0,9930	-
Min	19,31	-	14,41	-
Median	41,444	-	40,152	-
Max	60,43	-	62,03	-
26 Wochen				
n	80	80	91	91
MW	44,018	2,788	44,753	4,667
SD	10,0903	10,8712	9,8245	10,6981

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	1,1281	1,2154	1,0299	1,1215
Min	19,89	-24,46	16,75	-43,12
Median	46,058	0,880	46,113	3,801
Max	59,78	33,05	60,04	32,97
MW-Unterschied	1,88			
MW-Unterschied p-Wert	0,2575			
Gepoolter SEM	1,6538			
Hedges' g	0,1735			
Hedges' g SEM	0,1535			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1296; 0,4767			
52 Wochen				
n	77	77	88	88
MW	45,540	4,558	44,894	4,808
SD	10,0712	11,4333	9,5357	10,7865
SEM	1,1477	1,3030	1,0165	1,1498
Min	23,25	-33,28	20,07	-30,46
Median	48,358	3,764	46,797	3,978
Max	60,88	34,15	61,75	33,53
MW-Unterschied	0,25			
MW-Unterschied p-Wert	0,8858			
Gepoolter SEM	1,7378			
Hedges' g	0,0224			
Hedges' g SEM	0,1561			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2857; 0,3306			
60 Wochen^c				
n	78	78	90	90
MW	45,466	4,548	45,119	5,033
SD	10,1815	11,9575	9,5197	10,8850
SEM	1,1528	1,3539	1,0035	1,1474
Min	20,70	-35,57	17,39	-21,61
Median	47,080	4,933	46,380	3,755
Max	61,37	32,26	59,39	35,97

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,49			
MW-Unterschied p-Wert	0,7850			
Gepoolter SEM	1,7747			
Hedges' g	0,0424			
Hedges' g SEM	0,1547			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2631; 0,3478			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	86	-	98	-
MW	58,92	-	51,87	-
SD	33,419	-	30,434	-
SEM	3,604	-	3,074	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	52,00	-	51,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	82	82	91	91
MW	68,95	11,09	70,78	18,19
SD	26,864	36,304	27,489	33,534
SEM	2,967	4,009	2,882	3,515
Min	0,0	-69,0	0,0	-78,0
Median	74,00	4,50	74,00	16,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	7,10			
MW-Unterschied p-Wert	0,1847			
Gepoolter SEM	5,3317			
Hedges' g	0,2027			
Hedges' g SEM	0,1527			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0986; 0,5040			
52 Wochen				
n	78	78	89	89
MW	70,24	13,58	71,12	18,64

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	27,183	37,289	27,121	35,452
SEM	3,078	4,222	2,875	3,758
Min	0,0	-78,0	12,0	-69,0
Median	73,00	10,00	74,00	11,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,3720			
Gepoolter SEM	5,6522			
Hedges' g	0,1387			
Hedges' g SEM	0,1553			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1679; 0,4453			
60 Wochen^c				
n	78	78	90	90
MW	70,77	14,90	69,82	17,10
SD	25,487	37,722	27,976	30,394
SEM	2,886	4,271	2,949	3,204
Min	12,0	-78,0	10,0	-59,0
Median	74,00	9,00	74,00	17,50
Max	100,0	100,0	100,0	84,0
MW-Unterschied	2,20			
MW-Unterschied p-Wert	0,6808			
Gepoolter SEM	5,3392			
Hedges' g	0,0644			
Hedges' g SEM	0,1547			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2411; 0,3699			
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	86	-	98	-
MW	53,59	-	52,06	-
SD	19,024	-	19,402	-
SEM	2,051	-	1,960	-
Min	10,0	-	15,0	-

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	55,00	-	52,00	-
Max	87,0	-	97,0	-
26 Wochen				
n	81	81	91	91
MW	54,17	0,10	54,37	2,34
SD	20,975	19,582	18,292	18,196
SEM	2,331	2,176	1,918	1,907
Min	10,0	-47,0	10,0	-57,0
Median	52,00	0,00	52,00	5,00
Max	100,0	45,0	97,0	42,0
MW-Unterschied	2,24			
MW-Unterschied p-Wert	0,4399			
Gepoolter SEM	2,8934			
Hedges' g	0,1182			
Hedges' g SEM	0,1529			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1836; 0,4201			
52 Wochen				
n	78	78	89	89
MW	57,32	3,64	55,81	4,39
SD	22,706	19,561	18,903	19,733
SEM	2,571	2,215	2,004	2,092
Min	10,0	-50,0	10,0	-45,0
Median	57,00	5,00	57,00	5,00
Max	100,0	50,0	100,0	47,0
MW-Unterschied	0,75			
MW-Unterschied p-Wert	0,8059			
Gepoolter SEM	3,0468			
Hedges' g	0,0380			
Hedges' g SEM	0,1551			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2683; 0,3443			
60 Wochen^c				
n	79	79	90	90

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	56,00	2,81	55,66	4,12
SD	22,664	21,200	18,713	19,880
SEM	2,550	2,385	1,972	2,096
Min	10,0	-55,0	10,0	-52,0
Median	52,00	5,00	57,00	5,00
Max	100,0	52,0	100,0	62,0
MW-Unterschied	1,31			
MW-Unterschied p-Wert	0,6804			
Gepoolter SEM	3,1751			
Hedges' g	0,0636			
Hedges' g SEM	0,1542			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2409; 0,3680			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	86	-	98	-
MW	66,45	-	66,94	-
SD	21,156	-	20,441	-
SEM	2,281	-	2,065	-
Min	15,0	-	15,0	-
Median	67,50	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	81	81	91	91
MW	74,38	8,21	76,32	9,56
SD	18,914	20,575	17,963	18,084
SEM	2,102	2,286	1,883	1,896
Min	30,0	-50,0	10,0	-50,0
Median	80,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	60,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	1,35			
MW-Unterschied p-Wert	0,6500			
Gepoolter SEM	2,9700			

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,0696			
Hedges' g SEM	0,1528			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2320; 0,3713			
52 Wochen				
n	77	77	88	88
MW	77,37	10,81	77,53	10,99
SD	18,036	20,950	18,882	17,574
SEM	2,055	2,387	2,013	1,873
Min	25,0	-45,0	30,0	-20,0
Median	80,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	55,0
MW-Unterschied	0,18			
MW-Unterschied p-Wert	0,9528			
Gepoolter SEM	3,0341			
Hedges' g	0,0093			
Hedges' g SEM	0,1560			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2988; 0,3175			
60 Wochen^c				
n	79	79	90	90
MW	76,46	10,13	75,31	8,58
SD	18,813	20,708	20,299	18,880
SEM	2,117	2,330	2,140	1,990
Min	30,0	-50,0	20,0	-40,0
Median	80,00	10,00	80,00	10,00
Max	100,0	65,0	100,0	55,0
MW-Unterschied	-1,55			
MW-Unterschied p-Wert	0,6136			
Gepoolter SEM	3,0641			
Hedges' g	-0,0781			
Hedges' g SEM	0,1542			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3826; 0,2264			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	87	-	98	-
MW	67,34	-	67,01	-
SD	26,980	-	26,289	-
SEM	2,893	-	2,656	-
Min	5,0	-	0,0	-
Median	75,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	83	83	91	91
MW	72,17	4,84	73,41	6,63
SD	25,063	28,236	25,143	24,279
SEM	2,751	3,099	2,636	2,545
Min	5,0	-80,0	0,0	-75,0
Median	80,00	5,00	80,00	5,00
Max	100,0	95,0	100,0	80,0
MW-Unterschied	1,79			
MW-Unterschied p-Wert	0,6559			
Gepoolter SEM	4,0101			
Hedges' g	0,0679			
Hedges' g SEM	0,1518			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2318; 0,3676			
52 Wochen				
n	78	78	89	89
MW	76,03	9,49	74,80	8,72
SD	23,892	26,352	24,004	24,036
SEM	2,705	2,984	2,544	2,548
Min	0,0	-85,0	5,0	-65,0
Median	85,00	10,00	85,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	85,0
MW-Unterschied	-0,77			
MW-Unterschied	0,8447			

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	3,9238			
Hedges' g	-0,0305			
Hedges' g SEM	0,1551			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3367; 0,2758			
60 Wochen^c				
n	80	80	90	90
MW	75,45	9,22	75,47	9,17
SD	24,563	26,526	24,941	25,880
SEM	2,746	2,966	2,629	2,728
Min	0,0	-85,0	0,0	-60,0
Median	85,00	5,00	90,00	5,00
Max	100,0	90,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	-0,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,9901			
Gepoolter SEM	4,0298			
Hedges' g	-0,0019			
Hedges' g SEM	0,1537			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3053; 0,3015			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	87	-	98	-
MW	72,03	-	68,37	-
SD	28,867	-	30,010	-
SEM	3,095	-	3,031	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	75,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	83	83	91	91
MW	71,59	0,00	77,20	8,24
SD	28,216	33,561	26,754	32,071

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	3,097	3,684	2,805	3,362
Min	0,0	-100,0	0,0	-75,0
Median	75,00	0,00	83,33	0,00
Max	100,0	75,0	100,0	91,7
MW-Unterschied	8,24			
MW-Unterschied p-Wert	0,1003			
Gepoolter SEM	4,9875			
Hedges' g	0,2502			
Hedges' g SEM	0,1524			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0506; 0,5510			
52 Wochen				
n	78	78	89	89
MW	74,04	3,31	77,62	9,64
SD	24,981	30,221	25,518	31,102
SEM	2,829	3,422	2,705	3,297
Min	0,0	-66,7	16,7	-66,7
Median	75,00	0,00	83,33	0,00
Max	100,0	75,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	6,33			
MW-Unterschied p-Wert	0,1847			
Gepoolter SEM	4,7519			
Hedges' g	0,2053			
Hedges' g SEM	0,1555			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1018; 0,5123			
60 Wochen^c				
n	80	80	90	90
MW	75,52	4,79	78,89	10,74
SD	28,107	33,301	25,516	30,452
SEM	3,142	3,723	2,690	3,210
Min	0,0	-100,0	0,0	-58,3
Median	83,33	0,00	91,67	0,00
Max	100,0	91,7	100,0	75,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	5,95			
MW-Unterschied p-Wert	0,2278			
Gepoolter SEM	4,9158			
Hedges' g	0,1861			
Hedges' g SEM	0,1540			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1179; 0,4901			
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	87	-	98	-
MW	51,08	-	46,22	-
SD	32,339	-	30,358	-
SEM	3,467	-	3,067	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	83	83	91	91
MW	59,49	8,58	66,41	18,64
SD	29,804	34,270	28,922	34,998
SEM	3,271	3,762	3,032	3,669
Min	0,0	-62,5	0,0	-100,0
Median	62,50	6,25	75,00	18,75
Max	100,0	100,0	100,0	93,8
MW-Unterschied	10,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,0572			
Gepoolter SEM	5,2549			
Hedges' g	0,2890			
Hedges' g SEM	0,1526			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0121; 0,5902			
52 Wochen				
n	78	78	89	89
MW	65,06	14,82	65,31	17,23

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	29,340	33,742	29,466	34,281
SEM	3,322	3,820	3,123	3,634
Min	0,0	-75,0	0,0	-100,0
Median	75,00	18,75	68,75	18,75
Max	100,0	93,8	100,0	100,0
MW-Unterschied	2,41			
MW-Unterschied p-Wert	0,6482			
Gepoolter SEM	5,2724			
Hedges' g	0,0705			
Hedges' g SEM	0,1551			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2358; 0,3768			
60 Wochen^c				
n	80	80	90	90
MW	65,73	14,95	66,25	18,15
SD	30,804	36,894	28,430	34,710
SEM	3,444	4,125	2,997	3,659
Min	0,0	-75,0	0,0	-50,0
Median	75,00	12,50	68,75	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	3,20			
MW-Unterschied p-Wert	0,5625			
Gepoolter SEM	5,5140			
Hedges' g	0,0891			
Hedges' g SEM	0,1537			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2144; 0,3926			
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	85	-	98	-
MW	67,35	-	61,35	-
SD	29,511	-	29,113	-
SEM	3,201	-	2,941	-
Min	0,0	-	0,0	-

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	75,00	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	80	80	91	91
MW	77,19	10,16	76,65	14,70
SD	27,254	29,906	25,767	29,965
SEM	3,047	3,344	2,701	3,141
Min	12,5	-75,0	0,0	-62,5
Median	87,50	6,25	87,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	87,5
MW-Unterschied	4,54			
MW-Unterschied p-Wert	0,3238			
Gepoolter SEM	4,5878			
Hedges' g	0,1510			
Hedges' g SEM	0,1535			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1520; 0,4540			
52 Wochen				
n	77	77	88	88
MW	79,06	12,82	80,26	18,61
SD	25,281	31,017	21,916	30,383
SEM	2,881	3,535	2,336	3,239
Min	0,0	-62,5	12,5	-50,0
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	75,0	100,0	87,5
MW-Unterschied	5,79			
MW-Unterschied p-Wert	0,2289			
Gepoolter SEM	4,7945			
Hedges' g	0,1878			
Hedges' g SEM	0,1564			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1210; 0,4966			
60 Wochen^c				
n	77	77	89	89

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	80,03	13,15	74,02	12,22
SD	25,429	35,174	27,582	30,559
SEM	2,898	4,008	2,924	3,239
Min	0,0	-87,5	0,0	-50,0
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	87,5
MW-Unterschied	-0,93			
MW-Unterschied p-Wert	0,8570			
Gepoolter SEM	5,1532			
Hedges' g	-0,0282			
Hedges' g SEM	0,1556			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3356; 0,2791			
Vitalität				
Baseline^b				
n	86	-	98	-
MW	46,10	-	45,41	-
SD	24,981	-	21,361	-
SEM	2,694	-	2,158	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	43,75	-	43,75	-
Max	100,0	-	93,8	-
26 Wochen				
n	81	81	91	91
MW	55,32	9,08	57,67	12,20
SD	22,472	26,113	21,399	24,802
SEM	2,497	2,901	2,243	2,600
Min	6,3	-43,8	6,3	-50,0
Median	56,25	6,25	62,50	6,25
Max	100,0	68,8	100,0	75,0
MW-Unterschied	3,12			
MW-Unterschied p-Wert	0,4243			
Gepoolter SEM	3,8956			

	Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,1222			
Hedges' g SEM	0,1529			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1797; 0,4240			
52 Wochen				
n	77	77	88	88
MW	58,12	12,82	58,74	12,86
SD	23,844	24,977	21,558	24,880
SEM	2,717	2,846	2,298	2,652
Min	0,0	-43,8	6,3	-56,3
Median	62,50	6,25	62,50	12,50
Max	100,0	81,3	100,0	75,0
MW-Unterschied	0,04			
MW-Unterschied p-Wert	0,9918			
Gepoolter SEM	3,8901			
Hedges' g	0,0016			
Hedges' g SEM	0,1560			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3065; 0,3097			
60 Wochen^c				
n	79	79	90	90
MW	57,83	12,16	58,68	12,85
SD	22,344	27,039	21,826	24,492
SEM	2,514	3,042	2,301	2,582
Min	6,3	-50,0	6,3	-56,3
Median	62,50	12,50	62,50	12,50
Max	100,0	68,8	100,0	75,0
MW-Unterschied	0,69			
MW-Unterschied p-Wert	0,8629			
Gepoolter SEM	3,9900			
Hedges' g	0,0267			
Hedges' g SEM	0,1542			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2777; 0,3311			

Prednison ^a (N = 88)		Avacopan ^a (N = 98)	
Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall			
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.			
^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.			
^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.			

In der Tabelle 4-197 ist die Änderung der allgemeinen Lebensqualität, ermittelt über den SF-36 Fragebogen, in der ADVOCATE-Studie bei männlichen Patienten dargestellt.

Bei den männlichen Patienten stand der mentale Gesamtscore zur Baseline bei 85/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich bei 44,79 Punkten (SD = 12,53) und bei 98/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 44,01 Punkten (SD = 12,31). Zu Studienwoche 26 änderte sich der mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 80/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 3,16 Punkte auf 47,89 Punkte (SD = 10,76) und bei 91/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe um 5,14 Punkte auf 49,21 Punkte (SD = 10,48). Nach 52 Wochen Studiendauer erhöhte sich der mittlere mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 77/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 4,33 Punkte auf 48,95 Punkte (SD = 10,26) und bei 88/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich um 6,16 Punkte auf 50,10 Punkte (SD = 9,81).

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60, in der kein Avacopan oder Prednison verabreicht wurde, stieg der mittlere mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline weiter an, und zwar bei 78/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 4,74 Punkte auf 49,25 Punkte (SD = 11,24) und bei 90/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 5,01 Punkte auf 48,93 Punkte (SD = 11,03). Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb die Punktzahl des mentalen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung vergleichbar und verringerte sich leicht ohne Avacopan-Behandlung.

In den Unterkategorien des mentalen Gesamtscores der männlichen Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen berichtet.

Der mittlere körperliche Gesamtscore betrug zur Baseline bei 85/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 41,44 Punkte (SD = 9,76) und bei 98/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 39,85 Punkte (SD = 9,83). Zu Studienwoche 26 erhöhte sich der mittlere körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 80/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe um 2,79 Punkte auf 44,02 Punkte (SD = 10,09) und bei 91/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe um 4,67 Punkte auf 44,75 Punkte

(SD = 9,82). In Studienwoche 52 verbesserte sich der körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline weiter. Er stieg bei 77/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 4,56 Punkte auf 45,54 Punkte (SD = 10,07) und bei 88/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 4,81 Punkte auf 44,89 Punkte (SD = 9,54) an.

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 ohne Avacopan- oder Prednison-Medikation, erhöhte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline. Bei 78/88 männlichen Patienten der Prednison-Gruppe wurde eine Änderung von mittleren 4,55 Punkte auf 45,47 Punkte (SD = 10,18) und bei 90/98 männlichen Patienten der Avacopan-Gruppe von 5,03 Punkten auf 45,12 Punkte (SD = 9,52) berichtet. Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb die Punktzahl des körperlichen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison- oder Avacopan-Behandlung nahezu konstant.

In allen Unterkategorien des körperlichen Gesamtscores war die Wirksamkeit von Prednison mit Avacopan vergleichbar.

Tabelle 4-198: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Weibliche Patienten

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	75	-	68	-
MW	39,132	-	44,430	-
SD	13,5921	-	13,2287	-
SEM	1,5695	-	1,6042	-
Min	10,33	-	9,88	-
Median	39,391	-	44,779	-
Max	64,83	-	69,27	-
26 Wochen				
n	67	67	63	63
MW	46,000	6,588	49,736	5,268
SD	12,3176	14,3350	10,9207	11,3879
SEM	1,5048	1,7513	1,3759	1,4347
Min	12,99	-25,51	18,02	-22,84
Median	47,399	4,784	54,064	3,215
Max	67,35	56,04	67,72	33,30
MW-Unterschied	-1,32			

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,5609			
p-Wert				
Gepoolter SEM	2,2639			
Hedges' g	-0,1010			
Hedges' g SEM	0,1756			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4485; 0,2465			
52 Wochen				
n	67	67	60	60
MW	48,588	8,582	51,958	7,820
SD	11,3682	13,9656	9,7289	13,0653
SEM	1,3888	1,7062	1,2560	1,6867
Min	16,08	-19,97	27,97	-28,59
Median	51,803	4,531	54,350	5,648
Max	66,27	53,21	72,17	38,00
MW-Unterschied	-0,76			
MW-Unterschied p-Wert	0,7513			
Gepoolter SEM	2,3992			
Hedges' g	-0,0559			
Hedges' g SEM	0,1778			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4077; 0,2959			
60 Wochen^c				
n	67	67	60	60
MW	47,656	8,290	50,117	5,648
SD	10,6316	12,6890	10,7697	12,7273
SEM	1,2989	1,5502	1,3904	1,6431
Min	18,33	-13,99	21,92	-21,35
Median	50,323	7,383	52,428	4,041
Max	65,68	54,62	65,96	32,85
MW-Unterschied	-2,64			
MW-Unterschied p-Wert	0,2444			
Gepoolter SEM	2,2590			
Hedges' g	-0,2067			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	0,1782			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5594; 0,1460			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	75	-	67	-
MW	38,653	-	38,340	-
SD	11,1335	-	10,9211	-
SEM	1,2856	-	1,3342	-
Min	12,16	-	17,65	-
Median	39,672	-	38,730	-
Max	60,32	-	62,72	-
26 Wochen				
n	67	67	62	62
MW	39,704	0,616	43,293	4,881
SD	10,3776	10,4309	10,9636	10,5729
SEM	1,2678	1,2743	1,3924	1,3428
Min	8,99	-27,11	18,47	-19,55
Median	40,735	1,560	44,374	3,660
Max	59,01	27,81	60,52	31,93
MW-Unterschied	4,27			
MW-Unterschied p-Wert	0,0229			
Gepoolter SEM	1,8512			
Hedges' g	0,4038			
Hedges' g SEM	0,1780			
Hedges' g 95 %-KI	0,0516; 0,7561			
52 Wochen				
n	67	67	59	59
MW	40,320	2,136	44,591	6,012
SD	11,0105	10,4752	10,0482	11,3934
SEM	1,3452	1,2798	1,3082	1,4833
Min	9,84	-26,24	18,65	-13,58
Median	38,898	2,748	44,841	3,974

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	59,35	27,88	60,46	32,99
MW-Unterschied	3,88			
MW-Unterschied p-Wert	0,0501			
Gepoolter SEM	1,9591			
Hedges' g	0,3530			
Hedges' g SEM	0,1799			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0031; 0,7091			
60 Wochen^c				
n	67	67	59	59
MW	40,914	2,471	44,883	6,343
SD	11,0351	10,6118	10,4960	10,9825
SEM	1,3482	1,2964	1,3665	1,4298
Min	14,16	-23,39	16,89	-14,59
Median	41,731	2,384	45,480	4,085
Max	60,31	29,43	61,35	33,65
MW-Unterschied	3,87			
MW-Unterschied p-Wert	0,0470			
Gepoolter SEM	1,9300			
Hedges' g	0,3568			
Hedges' g SEM	0,1799			
Hedges' g 95 %-KI	0,0006; 0,7129			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	75	-	68	-
MW	45,60	-	50,74	-
SD	30,610	-	31,107	-
SEM	3,535	-	3,772	-
Min	0,0	-	10,0	-
Median	41,00	-	46,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	67	67	63	63

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	57,61	10,78	63,11	12,11
SD	27,327	34,191	28,186	31,764
SEM	3,339	4,177	3,551	4,002
Min	0,0	-88,0	0,0	-43,0
Median	62,00	9,00	62,00	9,00
Max	100,0	90,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	1,33			
MW-Unterschied p-Wert	0,8185			
Gepoolter SEM	5,7848			
Hedges' g	0,0400			
Hedges' g SEM	0,1755			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3073; 0,3873			
52 Wochen				
n	67	67	61	61
MW	59,76	15,48	65,51	14,21
SD	27,102	34,172	28,258	33,578
SEM	3,311	4,175	3,618	4,299
Min	0,0	-100,0	0,0	-52,0
Median	62,00	20,00	62,00	6,00
Max	100,0	64,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	-1,27			
MW-Unterschied p-Wert	0,8325			
Gepoolter SEM	5,9927			
Hedges' g	-0,0373			
Hedges' g SEM	0,1770			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3875; 0,3130			
60 Wochen^c				
n	67	67	60	60
MW	61,99	17,42	66,82	15,03
SD	27,469	35,006	27,227	33,042
SEM	3,356	4,277	3,515	4,266
Min	0,0	-78,0	0,0	-49,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	62,00	16,00	64,00	0,00
Max	100,0	90,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	-2,39			
MW-Unterschied p-Wert	0,6930			
Gepoolter SEM	6,0408			
Hedges' g	-0,0697			
Hedges' g SEM	0,1778			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4216; 0,2822			
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	75	-	68	-
MW	48,27	-	50,56	-
SD	19,142	-	22,446	-
SEM	2,210	-	2,722	-
Min	15,0	-	5,0	-
Median	47,00	-	52,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	67	67	63	63
MW	44,04	-5,42	55,19	4,57
SD	18,195	16,522	22,762	22,250
SEM	2,223	2,018	2,868	2,803
Min	10,0	-47,0	10,0	-52,0
Median	42,00	-5,00	55,00	5,00
Max	100,0	42,0	97,0	92,0
MW-Unterschied	9,99			
MW-Unterschied p-Wert	0,0045			
Gepoolter SEM	3,4539			
Hedges' g	0,5092			
Hedges' g SEM	0,1783			
Hedges' g 95 %-KI	0,1563; 0,8620			
52 Wochen				

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	67	67	61	61
MW	46,96	-2,31	59,52	9,20
SD	20,890	19,137	22,525	23,186
SEM	2,552	2,338	2,884	2,969
Min	5,0	-52,0	5,0	-50,0
Median	45,00	0,00	62,00	5,00
Max	100,0	37,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	11,51			
MW-Unterschied p-Wert	0,0028			
Gepoolter SEM	3,7790			
Hedges' g	0,5406			
Hedges' g SEM	0,1802			
Hedges' g 95 %-KI	0,1841; 0,8972			
60 Wochen^c				
n	67	67	60	60
MW	46,34	-2,63	58,07	7,57
SD	22,139	19,077	22,491	21,688
SEM	2,705	2,331	2,904	2,800
Min	5,0	-37,0	5,0	-42,0
Median	45,00	-3,00	57,00	5,00
Max	100,0	57,0	100,0	70,0
MW-Unterschied	10,20			
MW-Unterschied p-Wert	0,0059			
Gepoolter SEM	3,6433			
Hedges' g	0,4981			
Hedges' g SEM	0,1805			
Hedges' g 95 %-KI	0,1410; 0,8553			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	75	-	68	-
MW	58,07	-	67,57	-
SD	23,044	-	19,972	-

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,661	-	2,422	-
Min	0,0	-	5,0	-
Median	55,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	67	67	63	63
MW	69,03	10,60	75,32	7,70
SD	20,005	22,639	17,618	15,102
SEM	2,444	2,766	2,220	1,903
Min	10,0	-35,0	25,0	-20,0
Median	75,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	45,0
MW-Unterschied	-2,90			
MW-Unterschied p-Wert	0,3893			
Gepoolter SEM	3,3574			
Hedges' g	-0,1489			
Hedges' g SEM	0,1757			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4966; 0,1988			
52 Wochen				
n	67	67	60	60
MW	73,13	13,73	79,08	12,08
SD	17,792	22,282	16,583	18,828
SEM	2,174	2,722	2,141	2,431
Min	25,0	-30,0	35,0	-40,0
Median	75,00	10,00	85,00	10,00
Max	100,0	80,0	100,0	65,0
MW-Unterschied	-1,65			
MW-Unterschied p-Wert	0,6520			
Gepoolter SEM	3,6495			
Hedges' g	-0,0791			
Hedges' g SEM	0,1778			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4310; 0,2728			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
60 Wochen^c				
n	67	67	60	60
MW	72,24	13,81	76,67	9,25
SD	18,895	21,639	18,948	18,750
SEM	2,308	2,644	2,446	2,421
Min	15,0	-40,0	35,0	-25,0
Median	75,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	95,0	100,0	60,0
MW-Unterschied	-4,56			
MW-Unterschied p-Wert	0,2057			
Gepoolter SEM	3,5850			
Hedges' g	-0,2230			
Hedges' g SEM	0,1783			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5758; 0,1299			
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	75	-	67	-
MW	60,34	-	58,96	-
SD	27,352	-	27,046	-
SEM	3,158	-	3,304	-
Min	0,0	-	5,0	-
Median	60,00	-	65,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	67	67	62	62
MW	62,61	1,04	69,76	11,05
SD	26,520	26,985	26,604	25,112
SEM	3,240	3,297	3,379	3,189
Min	0,0	-70,0	0,0	-40,0
Median	65,00	0,00	75,00	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	80,0
MW-Unterschied	10,01			
MW-Unterschied	0,0309			

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	4,5869			
Hedges' g	0,3812			
Hedges' g SEM	0,1778			
Hedges' g 95 %-KI	0,0294; 0,7331			
52 Wochen				
n	67	67	60	60
MW	64,24	4,08	72,63	14,30
SD	26,733	28,652	25,890	26,199
SEM	3,266	3,500	3,342	3,382
Min	5,0	-70,0	0,0	-30,0
Median	60,00	0,00	80,00	7,50
Max	100,0	75,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	10,22			
MW-Unterschied p-Wert	0,0378			
Gepoolter SEM	4,8670			
Hedges' g	0,3692			
Hedges' g SEM	0,1792			
Hedges' g 95 %-KI	0,0144; 0,7239			
60 Wochen^c				
n	67	67	59	59
MW	64,70	4,39	72,03	13,39
SD	26,542	27,166	27,325	28,245
SEM	3,243	3,319	3,557	3,677
Min	0,0	-55,0	0,0	-40,0
Median	70,00	0,00	80,00	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	9,00			
MW-Unterschied p-Wert	0,0716			
Gepoolter SEM	4,9534			
Hedges' g	0,3232			
Hedges' g SEM	0,1797			

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g 95 %-KI	-0,0324; 0,6789			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	75	-	68	-
MW	61,33	-	66,91	-
SD	30,346	-	30,778	-
SEM	3,504	-	3,732	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	58,33	-	70,83	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	67	67	63	63
MW	70,90	8,96	77,25	10,32
SD	29,387	38,197	25,054	29,998
SEM	3,590	4,666	3,157	3,779
Min	0,0	-83,3	0,0	-75,0
Median	75,00	8,33	91,67	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	1,36			
MW-Unterschied p-Wert	0,8212			
Gepoolter SEM	6,0044			
Hedges' g	0,0392			
Hedges' g SEM	0,1755			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3081; 0,3865			
52 Wochen				
n	67	67	61	61
MW	75,12	12,06	81,01	13,52
SD	27,274	34,337	23,181	30,587
SEM	3,332	4,195	2,968	3,916
Min	0,0	-75,0	25,0	-58,3
Median	83,33	8,33	100,00	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	1,46			
MW-Unterschied p-Wert	0,7996			
Gepoolter SEM	5,7387			
Hedges' g	0,0445			
Hedges' g SEM	0,1770			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3058; 0,3948			
60 Wochen^c				
n	67	67	60	60
MW	73,76	11,94	78,75	11,25
SD	27,496	36,069	27,249	36,205
SEM	3,359	4,407	3,518	4,674
Min	0,0	-83,3	0,0	-100,0
Median	83,33	8,33	100,00	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	-0,69			
MW-Unterschied p-Wert	0,9146			
Gepoolter SEM	6,4240			
Hedges' g	-0,0190			
Hedges' g SEM	0,1777			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3708; 0,3328			
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	75	-	68	-
MW	43,33	-	45,86	-
SD	29,447	-	31,027	-
SEM	3,400	-	3,763	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	37,50	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	67	67	63	63
MW	55,78	12,41	64,58	18,35

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	26,613	32,155	26,777	32,004
SEM	3,251	3,928	3,374	4,032
Min	0,0	-50,0	0,0	-56,3
Median	50,00	12,50	62,50	12,50
Max	100,0	81,3	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,94			
MW-Unterschied p-Wert	0,2933			
Gepoolter SEM	5,6291			
Hedges' g	0,1841			
Hedges' g SEM	0,1759			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1639; 0,5321			
52 Wochen				
n	67	67	61	61
MW	59,42	16,51	66,70	20,59
SD	29,383	31,565	28,929	33,275
SEM	3,590	3,856	3,704	4,260
Min	0,0	-43,8	0,0	-37,5
Median	56,25	18,75	75,00	18,75
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	4,08			
MW-Unterschied p-Wert	0,4790			
Gepoolter SEM	5,7460			
Hedges' g	0,1252			
Hedges' g SEM	0,1771			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2253; 0,4758			
60 Wochen^c				
n	67	67	60	60
MW	59,95	17,04	69,27	22,60
SD	27,922	30,879	29,027	34,021
SEM	3,411	3,773	3,747	4,392
Min	0,0	-50,0	0,0	-43,8
Median	62,50	12,50	78,13	18,75

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	100,0	93,8	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,56			
MW-Unterschied p-Wert	0,3388			
Gepoolter SEM	5,7901			
Hedges' g	0,1706			
Hedges' g SEM	0,1781			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1818; 0,5230			
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	75	-	68	-
MW	49,67	-	60,85	-
SD	30,617	-	33,935	-
SEM	3,535	-	4,115	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	67	67	63	63
MW	69,59	18,28	77,98	17,26
SD	29,293	32,736	23,835	33,708
SEM	3,579	3,999	3,003	4,247
Min	0,0	-62,5	12,5	-62,5
Median	75,00	12,50	75,00	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	-1,02			
MW-Unterschied p-Wert	0,8615			
Gepoolter SEM	5,8334			
Hedges' g	-0,0305			
Hedges' g SEM	0,1755			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3778; 0,3167			
52 Wochen				
n	67	67	61	61

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	72,39	22,20	81,15	20,49
SD	30,660	33,273	22,893	38,866
SEM	3,746	4,065	2,931	4,976
Min	0,0	-37,5	25,0	-75,0
Median	75,00	25,00	100,00	25,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	-1,71			
MW-Unterschied p-Wert	0,7906			
Gepoolter SEM	6,4253			
Hedges' g	-0,0472			
Hedges' g SEM	0,1770			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3974; 0,3031			
60 Wochen^c				
n	67	67	60	60
MW	71,83	22,20	79,79	18,96
SD	29,464	29,422	25,115	35,838
SEM	3,600	3,594	3,242	4,627
Min	0,0	-37,5	25,0	-62,5
Median	75,00	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	-3,24			
MW-Unterschied p-Wert	0,5812			
Gepoolter SEM	5,8588			
Hedges' g	-0,0988			
Hedges' g SEM	0,1778			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4508; 0,2532			
Vitalität				
Baseline^b				
n	75	-	68	-
MW	39,25	-	43,57	-
SD	23,801	-	25,735	-
SEM	2,748	-	3,121	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	0,0	-	0,0	-
Median	37,50	-	37,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	67	67	63	63
MW	46,74	7,09	56,05	12,10
SD	23,318	26,559	23,652	27,744
SEM	2,849	3,245	2,980	3,495
Min	0,0	-68,8	0,0	-50,0
Median	50,00	6,25	56,25	6,25
Max	100,0	75,0	100,0	68,8
MW-Unterschied	5,01			
MW-Unterschied p-Wert	0,2955			
Gepoolter SEM	4,7692			
Hedges' g	0,1835			
Hedges' g SEM	0,1759			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1645; 0,5315			
52 Wochen				
n	67	67	60	60
MW	52,89	13,53	60,63	16,88
SD	23,190	25,132	22,084	27,839
SEM	2,833	3,070	2,851	3,594
Min	0,0	-37,5	12,5	-50,0
Median	56,25	12,50	62,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	68,8
MW-Unterschied	3,35			
MW-Unterschied p-Wert	0,4798			
Gepoolter SEM	4,7267			
Hedges' g	0,1259			
Hedges' g SEM	0,1779			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2262; 0,4780			
60 Wochen^c				

	Prednison ^a (N = 76)		Avacopan ^a (N = 68)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	67	67	60	60
MW	51,31	12,22	56,98	13,23
SD	23,298	24,266	23,274	28,118
SEM	2,846	2,965	3,005	3,630
Min	0,0	-50,0	12,5	-37,5
Median	50,00	6,25	62,50	6,25
Max	100,0	87,5	100,0	68,8
MW-Unterschied	1,01			
MW-Unterschied p-Wert	0,8297			
Gepoolter SEM	4,6870			
Hedges' g	0,0384			
Hedges' g SEM	0,1778			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3134; 0,3902			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-198 fasst die Ergebnisse der Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie bei weiblichen Patienten zusammen.

Bei den weiblichen Patienten lag der mentale Gesamtscore zur Baseline bei 75/75 Patienten der Prednison-Gruppe bei mittleren 39,13 Punkten (SD = 13,59) und bei 68/68 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 44,43 Punkten (SD = 13,23). Zu Studienwoche 26 erhöhte sich der Mittelwert des mentalen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline bei 67/75 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe um 6,59 Punkte auf 46,00 Punkte (SD = 12,32) und bei 63/68 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe um 5,27 Punkte auf 49,74 Punkte (SD = 10,92). Zu Studienwoche 52 stieg der mentale Gesamtscore im Schnitt weiter im Vergleich zur Baseline an, und zwar bei 67/75 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe um 8,58 Punkte auf 48,59 Punkte (SD = 11,37) und bei 60/68 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe um 7,82 Punkte auf 51,96 Punkte (SD = 9,73).

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60, in der kein Avacopan oder Prednison mehr verabreicht wurde, erhöhte sich der mittlere mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline weiter. Bei 67/75 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe wurde eine Verbesserung von durchschnittlich 8,29 Punkten auf 47,66 Punkte (SD = 10,63) und bei 60/68 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe von 5,65 Punkten auf 50,12 Punkte (SD = 10,77) berichtet. Im Vergleich zu Studienwoche 52 reduzierte sich die Punktzahl des mentalen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison- und Avacopan-Behandlung in beiden Behandlungsgruppen.

Die Unterkategorien des mentalen Gesamtscores haben die weiblichen Patienten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar bewertet.

Der mittlere körperliche Gesamtscore betrug bei den weiblichen Patienten zur Baseline bei 75/75 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt 38,65 Punkte (SD = 11,13) und bei 67/68 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich 38,34 Punkte (SD = 10,92). Zu Studienwoche 26 änderte sich der körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 67/75 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 0,62 Punkte auf 39,70 Punkte (SD = 10,38). Bei 62/68 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe erhöhte sich der körperliche Gesamtscore hingegen um durchschnittlich 4,88 Punkte auf 43,29 Punkte (SD = 10,96), sodass ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($p = 0,02$) vorlag. In Studienwoche 52 stieg der Mittelwert der körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline geringfügig an. Er lag im Schnitt bei 67/75 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe bei 40,32 Punkten (SD = 11,01) und bei 59/68 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe bei 44,59 Punkten (SD = 9,71), was einer Änderung von mittleren 2,14 Punkten bzw. 6,01 Punkten entsprach. Hier verfehlte der Unterschied von 3,88 Punkten knapp die statistische Signifikanz ($p = 0,0501$) zugunsten Avacopans.

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60, in der die weiblichen Patienten keine Avacopan- oder Prednison-Medikation mehr erhielten, wurde ein Anstieg des körperlichen Gesamtscores bei 67/75 weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 2,47 Punkte auf 40,91 Punkte (SD = 11,04) und bei 59/68 weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt um 6,34 Punkte auf 44,88 Punkte (SD = 10,50) dokumentiert. Der Behandlungsunterschied war zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,04$). Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb die Punktzahl des körperlichen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

In den Unterkategorien körperliche Rollenfunktion und körperliche Schmerzen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt. Jedoch wurden in der Kategorie der körperlichen Funktionsfähigkeit in der Studienphase zu Woche 26 ($p = 0,03$) und 52 ($p = 0,04$) statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil Avacopans erreicht. In der Unterkategorie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung wurden zur Studienphase (Woche 26 $p = 0,005$; Woche 52 $p = 0,003$) und zur Nachbeobachtungszeit ($p = 0,006$) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Avacopan-Behandlung festgestellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Geschlecht

Insgesamt verbesserte sich in der Studienphase und in der Nachbeobachtungszeit bei den männlichen Patienten der mentale und körperliche Gesamtscore in beiden Behandlungsarmen. Hierbei waren die erzielten Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen stets vergleichbar. Somit haben die männlichen Patienten unter Avacopan-Behandlung ihre allgemeine Lebensqualität ähnlich bewertet wie männliche Patienten unter Prednison-Behandlung.

Innerhalb der Subgruppe der weiblichen Patienten stieg der mentale Gesamtscore in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline über die Zeit an. Die Ergebnisse im mentalen Gesamtscore und den Unterkategorien waren hierbei zwischen der Prednison- und Avacopan-Gruppe vergleichbar.

Insgesamt verbesserte sich der körperliche Gesamtscore bei weiblichen Patienten im Vergleich zur Baseline über die Zeit. Zu Studienwoche 26 und 60 lag ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,05$) zugunsten Avacopans vor. Zu Studienwoche 52 wurde eine statistische Signifikanz knapp mit einem p-Wert von 0,0501 nicht erreicht. Innerhalb der Unterkategorien körperliche Rollenfunktion und körperliche Schmerzen waren die Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde von weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe zu Woche 26 ($p = 0,03$) und Woche 52 ($p = 0,04$) statistisch signifikant besser bewertet als von weiblichen Patienten der Prednison-Gruppe. Bei der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung wurde in der Avacopan-Gruppe zu jeder Zeit statistisch signifikant höhere Bewertungen erzielt (Woche 26: $p = 0,005$; Woche 52: $p = 0,003$; Woche 60: $p = 0,006$). Somit konnte klar ein Vorteil der Avacopan-Gruppe bezüglich der körperlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Prednison-Gruppe gezeigt werden.

In den Subgruppen nach Geschlecht konnte zusammenfassend in beiden Subgruppen eine Verbesserung des mentalen und körperlichen Gesamtscores festgestellt werden. Die Ergebnisse des mentalen Gesamtscores waren bei männlichen und weiblichen Patienten zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar. Während bei männlichen Patienten der körperliche Gesamtscore und die Unterkategorien zwischen der Prednison- und Avacopan-Gruppe ähnlich ausfielen, wurde der körperliche Gesamtscore, die körperliche Funktionsfähigkeit und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung von weiblichen Patienten unter der Behandlung mit Avacopan statistisch signifikant besser bewertet.

Somit hatten die weiblichen Patienten im Vergleich zu den männlichen Patienten eine stärkere Verbesserung der körperlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Avacopan wahrgenommen.

Subgruppen nach Region

Tabelle 4-199: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	120	-	109	-
MW	42,540	-	43,692	-
SD	12,9871	-	12,4821	-
SEM	1,1856	-	1,1956	-
Min	13,93	-	15,05	-
Median	42,176	-	44,392	-
Max	71,31	-	65,51	-
26 Wochen				
n	109	109	101	101
MW	46,556	3,809	48,782	5,241
SD	11,1371	13,9719	10,0146	11,7737
SEM	1,0667	1,3383	0,9965	1,1715
Min	19,69	-30,57	8,58	-29,68
Median	47,296	3,529	51,080	3,653
Max	67,35	40,11	63,51	29,81
MW-Unterschied	1,43			
MW-Unterschied p-Wert	0,4217			
Gepoolter SEM	1,7786			
Hedges' g	0,1101			
Hedges' g SEM	0,1382			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1624; 0,3826			
52 Wochen				
n	105	105	98	98
MW	48,381	5,444	49,691	6,433
SD	10,4209	13,5042	9,2134	12,3453
SEM	1,0170	1,3179	0,9307	1,2471
Min	17,77	-33,82	27,97	-28,59
Median	49,832	3,656	50,648	4,881

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	66,27	42,31	64,65	38,00
MW-Unterschied	0,99			
MW-Unterschied p-Wert	0,5863			
Gepoolter SEM	1,8144			
Hedges' g	0,0760			
Hedges' g SEM	0,1405			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2010; 0,3531			
60 Wochen^c				
n	107	107	100	100
MW	48,202	5,590	48,201	4,748
SD	10,4861	13,2976	10,4448	12,2996
SEM	1,0137	1,2855	1,0445	1,2300
Min	17,04	-39,23	16,22	-21,35
Median	50,255	4,117	49,027	3,508
Max	65,21	45,13	66,44	41,22
MW-Unterschied	-0,84			
MW-Unterschied p-Wert	0,6365			
Gepoolter SEM	1,7792			
Hedges' g	-0,0654			
Hedges' g SEM	0,1391			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3397; 0,2089			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	120	-	108	-
MW	40,092	-	39,244	-
SD	10,3316	-	10,0327	-
SEM	0,9431	-	0,9654	-
Min	12,16	-	17,65	-
Median	41,132	-	39,466	-
Max	60,43	-	62,03	-
26 Wochen				
n	109	109	100	100

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	42,150	2,119	44,039	4,490
SD	10,3850	10,7847	10,0545	10,9546
SEM	0,9947	1,0330	1,0054	1,0955
Min	8,99	-24,46	16,75	-43,12
Median	43,397	1,415	45,034	3,781
Max	59,78	33,05	60,52	32,97
MW-Unterschied	2,37			
MW-Unterschied p-Wert	0,1169			
Gepoolter SEM	1,5057			
Hedges' g	0,2174			
Hedges' g SEM	0,1389			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0564; 0,4912			
52 Wochen				
n	105	105	97	97
MW	43,781	4,339	44,527	4,918
SD	11,0543	10,7807	9,2107	11,2907
SEM	1,0788	1,0521	0,9352	1,1464
Min	9,84	-33,28	19,14	-30,46
Median	46,502	4,017	46,485	4,244
Max	60,88	34,15	60,56	32,99
MW-Unterschied	0,58			
MW-Unterschied p-Wert	0,7102			
Gepoolter SEM	1,5560			
Hedges' g	0,0523			
Hedges' g SEM	0,1409			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2254; 0,3301			
60 Wochen^c				
n	107	107	99	99
MW	43,178	3,522	44,686	5,091
SD	11,3895	11,6994	9,7610	10,8379
SEM	1,1011	1,1310	0,9810	1,0893
Min	14,16	-35,57	16,89	-21,61

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	44,156	3,225	45,917	3,280
Max	61,37	32,26	59,23	35,97
MW-Unterschied	1,57			
MW-Unterschied p-Wert	0,3189			
Gepoolter SEM	1,5703			
Hedges' g	0,1384			
Hedges' g SEM	0,1396			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1369; 0,4137			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	121	-	109	-
MW	51,63	-	48,63	-
SD	33,319	-	28,975	-
SEM	3,029	-	2,775	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	42,00	-	41,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	111	111	101	101
MW	64,05	12,65	65,39	16,37
SD	28,222	35,396	26,638	33,397
SEM	2,679	3,360	2,651	3,323
Min	0,0	-69,0	0,0	-78,0
Median	62,00	10,00	70,00	12,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	3,72			
MW-Unterschied p-Wert	0,4321			
Gepoolter SEM	4,7257			
Hedges' g	0,1076			
Hedges' g SEM	0,1376			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1637; 0,3788			
52 Wochen				

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	106	106	100	100
MW	66,70	17,39	65,93	17,16
SD	28,626	35,673	27,965	35,875
SEM	2,780	3,465	2,796	3,587
Min	0,0	-100,0	0,0	-69,0
Median	68,00	19,00	62,00	10,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	-0,23			
MW-Unterschied p-Wert	0,9633			
Gepoolter SEM	4,9873			
Hedges' g	-0,0064			
Hedges' g SEM	0,1394			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2813; 0,2685			
60 Wochen^c				
n	107	107	100	100
MW	65,70	16,67	65,46	16,17
SD	27,724	37,509	27,754	30,642
SEM	2,680	3,626	2,775	3,064
Min	0,0	-78,0	0,0	-59,0
Median	64,00	14,00	71,00	10,50
Max	100,0	100,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	-0,50			
MW-Unterschied p-Wert	0,9162			
Gepoolter SEM	4,7472			
Hedges' g	-0,0145			
Hedges' g SEM	0,1391			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2887; 0,2597			
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	121	-	109	-
MW	50,99	-	50,16	-
SD	18,775	-	21,289	-

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	1,707	-	2,039	-
Min	10,0	-	5,0	-
Median	55,00	-	50,00	-
Max	87,0	-	97,0	-
26 Wochen				
n	110	110	101	101
MW	48,86	-2,84	54,04	3,53
SD	19,623	19,631	19,563	21,754
SEM	1,871	1,872	1,947	2,165
Min	10,0	-47,0	10,0	-57,0
Median	47,00	-1,00	52,00	5,00
Max	92,0	45,0	97,0	92,0
MW-Unterschied	6,37			
MW-Unterschied p-Wert	0,0271			
Gepoolter SEM	2,8621			
Hedges' g	0,3070			
Hedges' g SEM	0,1386			
Hedges' g 95 %-KI	0,0337; 0,5802			
52 Wochen				
n	106	106	100	100
MW	53,10	1,56	55,94	5,82
SD	21,981	20,738	19,021	22,843
SEM	2,135	2,014	1,902	2,284
Min	10,0	-52,0	5,0	-50,0
Median	52,00	5,00	57,00	6,00
Max	100,0	50,0	97,0	90,0
MW-Unterschied	4,26			
MW-Unterschied p-Wert	0,1633			
Gepoolter SEM	3,0451			
Hedges' g	0,1949			
Hedges' g SEM	0,1397			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0807; 0,4704			

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
60 Wochen^c				
n	108	108	100	100
MW	51,06	-0,24	54,43	4,08
SD	22,540	21,787	18,783	20,965
SEM	2,169	2,096	1,878	2,096
Min	5,0	-55,0	5,0	-52,0
Median	50,00	0,00	56,00	5,00
Max	100,0	57,0	97,0	62,0
MW-Unterschied	4,32			
MW-Unterschied p-Wert	0,1465			
Gepoolter SEM	2,9642			
Hedges' g	0,2012			
Hedges' g SEM	0,1391			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0731; 0,4755			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	120	-	109	-
MW	62,92	-	66,10	-
SD	21,308	-	19,677	-
SEM	1,945	-	1,885	-
Min	10,0	-	15,0	-
Median	65,00	-	65,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	109	109	101	101
MW	71,88	8,76	74,16	8,37
SD	18,927	21,700	16,644	16,928
SEM	1,813	2,079	1,656	1,684
Min	30,0	-50,0	10,0	-50,0
Median	75,00	10,00	75,00	5,00
Max	100,0	60,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	-0,39			
MW-Unterschied	0,8842			

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	2,6755			
Hedges' g	-0,0199			
Hedges' g SEM	0,1381			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2922; 0,2524			
52 Wochen				
n	105	105	98	98
MW	75,12	11,31	75,89	10,59
SD	17,787	22,134	17,388	18,576
SEM	1,736	2,160	1,756	1,876
Min	25,0	-45,0	35,0	-40,0
Median	80,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	65,0
MW-Unterschied	-0,72			
MW-Unterschied p-Wert	0,8016			
Gepoolter SEM	2,8609			
Hedges' g	-0,0350			
Hedges' g SEM	0,1405			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3120; 0,2420			
60 Wochen^c				
n	107	107	100	100
MW	74,67	11,45	74,28	8,53
SD	18,239	21,091	18,810	19,264
SEM	1,763	2,039	1,881	1,926
Min	30,0	-50,0	20,0	-40,0
Median	80,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	65,0	100,0	55,0
MW-Unterschied	-2,92			
MW-Unterschied p-Wert	0,2991			
Gepoolter SEM	2,8048			
Hedges' g	-0,1438			
Hedges' g SEM	0,1393			

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g 95 %-KI	-0,4184; 0,1308			
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	121	-	108	-
MW	66,49	-	65,41	-
SD	26,247	-	25,164	-
SEM	2,386	-	2,421	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	75,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	111	111	100	100
MW	69,05	1,89	72,85	7,26
SD	25,150	27,681	24,948	25,289
SEM	2,387	2,627	2,495	2,529
Min	5,0	-80,0	0,0	-75,0
Median	75,00	0,00	80,00	5,00
Max	100,0	95,0	100,0	80,0
MW-Unterschied	5,37			
MW-Unterschied p-Wert	0,1424			
Gepoolter SEM	3,6465			
Hedges' g	0,2014			
Hedges' g SEM	0,1382			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0711; 0,4738			
52 Wochen				
n	106	106	99	99
MW	72,08	6,51	75,11	10,27
SD	26,220	27,183	23,838	25,158
SEM	2,547	2,640	2,396	2,529
Min	0,0	-85,0	5,0	-65,0
Median	80,00	5,00	85,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	90,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	3,76			
MW-Unterschied p-Wert	0,3049			
Gepoolter SEM	3,6559			
Hedges' g	0,1428			
Hedges' g SEM	0,1399			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1331; 0,4188			
60 Wochen^c				
n	108	108	99	99
MW	71,03	5,19	75,22	9,93
SD	26,652	26,586	25,097	26,815
SEM	2,565	2,558	2,522	2,695
Min	0,0	-85,0	0,0	-60,0
Median	80,00	0,00	85,00	5,00
Max	100,0	90,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	4,74			
MW-Unterschied p-Wert	0,2035			
Gepoolter SEM	3,7157			
Hedges' g	0,1769			
Hedges' g SEM	0,1394			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0980; 0,4518			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	121	-	109	-
MW	67,70	-	66,74	-
SD	29,922	-	29,648	-
SEM	2,720	-	2,840	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	75,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	111	111	101	101
MW	69,59	1,73	76,24	8,99

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	29,251	36,741	25,342	32,844
SEM	2,776	3,487	2,522	3,268
Min	0,0	-100,0	0,0	-75,0
Median	75,00	0,00	83,33	8,33
Max	100,0	100,0	100,0	91,7
MW-Unterschied	7,26			
MW-Unterschied p-Wert	0,1302			
Gepoolter SEM	4,7790			
Hedges' g	0,2071			
Hedges' g SEM	0,1379			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0648; 0,4789			
52 Wochen				
n	106	106	100	100
MW	73,98	6,13	76,83	10,17
SD	25,735	32,678	24,117	31,013
SEM	2,500	3,174	2,412	3,101
Min	0,0	-75,0	16,7	-66,7
Median	75,00	0,00	75,00	4,17
Max	100,0	83,3	100,0	75,0
MW-Unterschied	4,04			
MW-Unterschied p-Wert	0,3637			
Gepoolter SEM	4,4374			
Hedges' g	0,1263			
Hedges' g SEM	0,1395			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1489; 0,4014			
60 Wochen^c				
n	108	108	100	100
MW	73,84	6,40	76,08	9,25
SD	28,219	35,090	26,022	34,753
SEM	2,715	3,377	2,602	3,475
Min	0,0	-100,0	0,0	-100,0
Median	75,00	0,00	83,33	0,00

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	100,0	91,7	100,0	100,0
MW-Unterschied	2,85			
MW-Unterschied p-Wert	0,5571			
Gepoolter SEM	4,8456			
Hedges' g	0,0813			
Hedges' g SEM	0,1388			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1924; 0,3550			
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	121	-	109	-
MW	46,07	-	45,85	-
SD	30,684	-	29,262	-
SEM	2,789	-	2,803	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	111	111	101	101
MW	56,25	10,53	63,80	16,73
SD	28,191	33,125	27,348	33,404
SEM	2,676	3,144	2,721	3,324
Min	0,0	-62,5	0,0	-100,0
Median	56,25	6,25	62,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	93,8
MW-Unterschied	6,20			
MW-Unterschied p-Wert	0,1768			
Gepoolter SEM	4,5753			
Hedges' g	0,1858			
Hedges' g SEM	0,1378			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0859; 0,4574			
52 Wochen				
n	106	106	100	100

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	62,91	17,63	62,38	15,46
SD	29,025	33,605	28,245	33,850
SEM	2,819	3,264	2,825	3,385
Min	0,0	-75,0	0,0	-100,0
Median	62,50	18,75	62,50	12,50
Max	100,0	93,8	100,0	100,0
MW-Unterschied	-2,17			
MW-Unterschied p-Wert	0,6450			
Gepoolter SEM	4,7023			
Hedges' g	-0,0641			
Hedges' g SEM	0,1394			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3390; 0,2108			
60 Wochen^c				
n	108	108	100	100
MW	61,75	15,91	65,13	17,83
SD	30,055	35,573	28,332	33,414
SEM	2,892	3,423	2,833	3,341
Min	0,0	-75,0	0,0	-50,0
Median	62,50	12,50	68,75	15,63
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	1,92			
MW-Unterschied p-Wert	0,6885			
Gepoolter SEM	4,7832			
Hedges' g	0,0554			
Hedges' g SEM	0,1388			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2183; 0,3290			
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	120	-	109	-
MW	61,35	-	62,73	-
SD	31,213	-	31,133	-
SEM	2,849	-	2,982	-

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	0,0	-	0,0	-
Median	62,50	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	109	109	101	101
MW	73,17	11,12	77,35	15,22
SD	28,708	29,821	25,045	31,405
SEM	2,750	2,856	2,492	3,125
Min	0,0	-75,0	0,0	-62,5
Median	75,00	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	4,10			
MW-Unterschied p-Wert	0,3339			
Gepoolter SEM	4,2335			
Hedges' g	0,1335			
Hedges' g SEM	0,1383			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1390; 0,4061			
52 Wochen				
n	105	105	99	99
MW	76,19	15,48	79,80	18,06
SD	28,616	31,988	21,481	33,798
SEM	2,793	3,122	2,159	3,397
Min	0,0	-62,5	12,5	-75,0
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	2,58			
MW-Unterschied p-Wert	0,5766			
Gepoolter SEM	4,6137			
Hedges' g	0,0782			
Hedges' g SEM	0,1401			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1982; 0,3545			
60 Wochen^c				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	106	106	99	99
MW	75,12	14,15	75,00	13,01
SD	28,738	33,366	26,786	31,080
SEM	2,791	3,241	2,692	3,124
Min	0,0	-87,5	0,0	-62,5
Median	81,25	12,50	75,00	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	87,5
MW-Unterschied	-1,14			
MW-Unterschied p-Wert	0,8003			
Gepoolter SEM	4,5015			
Hedges' g	-0,0352			
Hedges' g SEM	0,1398			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3108; 0,2404			
Vitalität				
Baseline^b				
n	120	-	109	-
MW	42,60	-	43,52	-
SD	23,913	-	21,091	-
SEM	2,183	-	2,020	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	40,63	-	43,75	-
Max	100,0	-	87,5	-
26 Wochen				
n	109	109	101	101
MW	51,66	8,89	56,17	12,67
SD	22,009	25,619	20,651	25,437
SEM	2,108	2,454	2,055	2,531
Min	0,0	-43,8	6,3	-50,0
Median	50,00	6,25	56,25	6,25
Max	100,0	68,8	100,0	75,0
MW-Unterschied	3,78			
MW-Unterschied p-Wert	0,2849			

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	3,5253			
Hedges' g	0,1475			
Hedges' g SEM	0,1383			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1251; 0,4202			
52 Wochen				
n	105	105	98	98
MW	55,65	13,27	57,65	13,78
SD	22,627	24,418	20,691	27,146
SEM	2,208	2,383	2,090	2,742
Min	0,0	-43,8	6,3	-56,3
Median	56,25	12,50	62,50	9,38
Max	100,0	75,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	0,51			
MW-Unterschied p-Wert	0,8885			
Gepoolter SEM	3,6328			
Hedges' g	0,0197			
Hedges' g SEM	0,1405			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2572; 0,2967			
60 Wochen^c				
n	107	107	100	100
MW	54,21	11,74	56,00	12,13
SD	22,984	25,507	21,740	25,682
SEM	2,222	2,466	2,174	2,568
Min	0,0	-50,0	6,3	-56,3
Median	56,25	12,50	62,50	12,50
Max	100,0	68,8	100,0	75,0
MW-Unterschied	0,39			
MW-Unterschied p-Wert	0,9129			
Gepoolter SEM	3,5603			
Hedges' g	0,0152			
Hedges' g SEM	0,1391			
Hedges' g	-0,2590; 0,2894			

	Prednison ^a (N = 123)		Avacopan ^a (N = 109)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
95 %-KI				
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-199 zeigt die Ergebnisse der Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie bei europäischen Patienten.

Bei den europäischen Patienten stand der mentale Gesamtscore zur Baseline bei 120/123 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich bei 42,54 Punkten (SD = 12,99) und bei 109/109 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt bei 43,69 Punkten (SD = 12,48). Zu Studienwoche 26 stieg der mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline durchschnittlich an, und zwar bei 109/123 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe um 3,81 Punkte auf 46,56 Punkte (SD = 11,14) und bei 101/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe um 5,24 Punkte auf 48,78 Punkte (SD = 10,01). Zu Studienwoche 52 erhöhte sich der mittlere mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 105/123 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 5,44 Punkte auf 48,38 Punkte (SD = 10,42) und bei 98/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich um 6,43 Punkte auf 49,69 Punkte (SD = 9,21).

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 ohne Avacopan oder Prednison Medikation verbesserte sich der mittlere mentale Gesamtscore weiter im Vergleich zur Baseline, hier bei 107/123 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 5,60 Punkte auf 48,20 Punkte (SD = 10,49) und bei 100/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 4,75 Punkte auf 48,20 Punkte (SD = 10,44). Vergleicht man Studienwoche 52 mit der Nachbeobachtungszeit, ist der durchschnittliche mentale Gesamtscore der Prednison-Gruppe konstant geblieben, während er sich geringfügig in der Avacopan-Gruppe reduzierte.

In den Unterkategorien des mentalen Gesamtscores waren die Ergebnisse bei den europäischen Patienten zwischen der Prednison- und der Avacopan-Gruppe vergleichbar.

Der mittlere körperliche Gesamtscore lag bei den europäischen Patienten zur Baseline bei 120/123 Patienten der Prednison-Gruppe bei 40,09 Punkten (SD = 10,33) und bei 108/109 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 39,24 Punkten (SD = 10,03). Der körperliche Gesamtscore stieg zu Studienwoche 26 im Vergleich zur Baseline leicht an. Die Änderung betrug bei 109/123 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 2,12 Punkte auf 42,15 Punkte (SD = 10,39) und bei 100/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe durchschnittlich

4,49 Punkte auf 44,04 Punkte (SD = 10,05). In Studienwoche 52 erhöhte sich der Mittelwert im Vergleich zur Baseline erneut, und zwar bei 105/123 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 4,34 Punkte auf 43,78 Punkte (SD = 11,05) und bei 97/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 4,92 Punkte auf 44,53 Punkte (SD = 9,21).

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit, in der die europäischen Patienten keine Avacopan- oder Prednison-Behandlung mehr erhielten, erhöhte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores geringfügig im Vergleich zur Baseline weiter. Bei 107/123 europäischen Patienten der Prednison-Gruppe wurde ein Anstieg um mittlere 3,52 Punkte auf 43,18 Punkte (SD = 11,39) und bei 99/109 europäischen Patienten der Avacopan-Gruppe um 5,09 Punkte auf 44,69 Punkte (SD = 9,76) festgestellt. Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb die Punktzahl des körperlichen Gesamtscores ohne Avacopan- und Prednison-Behandlung in beiden Behandlungsgruppen nahezu konstant.

In den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und körperlichen Rollenfunktion lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Bei der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung war zu Studienwoche 26 der Unterschied von 6,37 Punkten zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,03$).

Tabelle 4-200: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	125	-	121	-
MW	42,728	-	43,877	-
SD	12,8492	-	12,2524	-
SEM	1,1493	-	1,1139	-
Min	13,93	-	15,05	-
Median	42,282	-	44,517	-
Max	71,31	-	65,51	-
26 Wochen				
n	113	113	111	111
MW	46,562	3,678	49,206	5,277
SD	11,1203	13,7919	10,1081	11,7223
SEM	1,0461	1,2974	0,9594	1,1126

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	19,69	-30,57	8,58	-29,68
Median	47,296	2,676	51,715	3,653
Max	67,35	40,11	67,72	29,81
MW-Unterschied	1,60			
MW-Unterschied p-Wert	0,3505			
Gepoolter SEM	1,7091			
Hedges' g	0,1244			
Hedges' g SEM	0,1338			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1392; 0,3880			
52 Wochen				
n	110	110	108	108
MW	48,425	5,293	50,443	6,759
SD	10,3613	13,2408	9,5324	12,3967
SEM	0,9879	1,2625	0,9173	1,1929
Min	17,77	-33,82	27,97	-28,59
Median	49,832	3,630	52,322	5,260
Max	66,27	42,31	72,17	38,00
MW-Unterschied	1,47			
MW-Unterschied p-Wert	0,3996			
Gepoolter SEM	1,7369			
Hedges' g	0,1139			
Hedges' g SEM	0,1356			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1533; 0,3811			
60 Wochen^c				
n	112	112	110	110
MW	47,993	5,174	48,958	5,105
SD	10,5846	13,2235	10,6900	12,4026
SEM	1,0001	1,2495	1,0193	1,1825
Min	17,04	-39,23	16,22	-21,35
Median	49,803	3,787	49,453	3,911
Max	65,21	45,13	66,44	41,22
MW-Unterschied	-0,07			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,9680			
p-Wert				
Gepoolter SEM	1,7203			
Hedges' g	-0,0054			
Hedges' g SEM	0,1342			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2699; 0,2592			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	125	-	120	-
MW	39,878	-	39,146	-
SD	10,2659	-	10,0691	-
SEM	0,9182	-	0,9192	-
Min	12,16	-	17,65	-
Median	41,039	-	39,068	-
Max	60,43	-	62,03	-
26 Wochen				
n	113	113	110	110
MW	42,042	2,089	44,015	4,669
SD	10,4266	10,7850	9,9928	10,8354
SEM	0,9809	1,0146	0,9528	1,0331
Min	8,99	-24,46	16,75	-43,12
Median	42,899	1,084	44,729	3,867
Max	59,78	33,05	60,52	32,97
MW-Unterschied	2,58			
MW-Unterschied p-Wert	0,0762			
Gepoolter SEM	1,4480			
Hedges' g	0,2379			
Hedges' g SEM	0,1344			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0270; 0,5028			
52 Wochen				
n	110	110	107	107
MW	43,529	4,300	44,560	5,166
SD	11,1781	10,8175	9,3720	11,3088

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	1,0658	1,0314	0,9060	1,0933
Min	9,84	-33,28	18,65	-30,46
Median	45,933	4,019	46,485	4,835
Max	60,88	34,15	60,56	32,99
MW-Unterschied	0,87			
MW-Unterschied p-Wert	0,5651			
Gepoolter SEM	1,5030			
Hedges' g	0,0780			
Hedges' g SEM	0,1358			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1897; 0,3457			
60 Wochen^c				
n	112	112	109	109
MW	43,091	3,655	44,967	5,582
SD	11,2907	11,5800	9,6802	10,9999
SEM	1,0669	1,0942	0,9272	1,0536
Min	14,16	-35,57	16,89	-21,61
Median	43,891	3,245	45,954	4,252
Max	61,37	32,26	59,23	35,97
MW-Unterschied	1,93			
MW-Unterschied p-Wert	0,2059			
Gepoolter SEM	1,5190			
Hedges' g	0,1700			
Hedges' g SEM	0,1348			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0957; 0,4356			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	126	-	121	-
MW	51,46	-	49,07	-
SD	32,724	-	29,610	-
SEM	2,915	-	2,692	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	42,00	-	41,00	-

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	115	115	111	111
MW	63,90	12,50	65,14	15,90
SD	27,892	34,990	26,498	33,152
SEM	2,601	3,263	2,515	3,147
Min	0,0	-69,0	0,0	-78,0
Median	62,00	10,00	62,00	12,00
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	3,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,4540			
Gepoolter SEM	4,5333			
Hedges' g	0,0994			
Hedges' g SEM	0,1331			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1630; 0,3617			
52 Wochen				
n	111	111	110	110
MW	66,28	17,05	66,50	17,48
SD	28,543	35,459	27,532	35,759
SEM	2,709	3,366	2,625	3,409
Min	0,0	-100,0	0,0	-69,0
Median	64,00	19,00	63,00	10,50
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	0,43			
MW-Unterschied p-Wert	0,9286			
Gepoolter SEM	4,7907			
Hedges' g	0,0120			
Hedges' g SEM	0,1345			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2531; 0,2772			
60 Wochen^c				
n	112	112	110	110
MW	65,46	16,51	66,36	16,87

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	27,286	36,931	27,579	31,168
SEM	2,578	3,490	2,630	2,972
Min	0,0	-78,0	0,0	-59,0
Median	63,00	13,00	72,00	11,50
Max	100,0	100,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	0,36			
MW-Unterschied p-Wert	0,9375			
Gepoolter SEM	4,5840			
Hedges' g	0,0105			
Hedges' g SEM	0,1342			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2541; 0,2750			
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	126	-	121	-
MW	50,72	-	51,15	-
SD	19,003	-	21,328	-
SEM	1,693	-	1,939	-
Min	10,0	-	5,0	-
Median	53,50	-	50,00	-
Max	87,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	114	114	111	111
MW	48,92	-2,75	54,97	3,79
SD	20,092	19,525	19,573	21,304
SEM	1,882	1,829	1,858	2,022
Min	10,0	-47,0	10,0	-57,0
Median	47,00	-1,00	55,00	5,00
Max	100,0	45,0	97,0	92,0
MW-Unterschied	6,54			
MW-Unterschied p-Wert	0,0173			
Gepoolter SEM	2,7265			
Hedges' g	0,3191			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	0,1342			
Hedges' g 95 %-KI	0,0547; 0,5836			
52 Wochen				
n	111	111	110	110
MW	52,84	1,62	57,20	6,36
SD	22,432	20,482	19,520	22,688
SEM	2,129	1,944	1,861	2,163
Min	10,0	-52,0	5,0	-50,0
Median	52,00	5,00	57,00	6,00
Max	100,0	50,0	97,0	90,0
MW-Unterschied	4,74			
MW-Unterschied p-Wert	0,1046			
Gepoolter SEM	2,9082			
Hedges' g	0,2186			
Hedges' g SEM	0,1349			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0473; 0,4846			
60 Wochen^c				
n	113	113	110	110
MW	50,90	-0,09	56,20	5,16
SD	22,898	21,477	19,493	21,483
SEM	2,154	2,020	1,859	2,048
Min	5,0	-55,0	5,0	-52,0
Median	50,00	0,00	57,00	5,00
Max	100,0	57,0	100,0	70,0
MW-Unterschied	5,25			
MW-Unterschied p-Wert	0,0693			
Gepoolter SEM	2,8766			
Hedges' g	0,2436			
Hedges' g SEM	0,1344			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0213; 0,5086			
Psychisches Wohlbefinden				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	126	-	121	-
MW	63,37	-	67,02	-
SD	21,249	-	19,542	-
SEM	1,893	-	1,777	-
Min	10,0	-	15,0	-
Median	65,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	114	114	111	111
MW	71,80	8,42	75,05	8,11
SD	19,073	21,341	16,767	16,529
SEM	1,786	1,999	1,591	1,569
Min	30,0	-50,0	10,0	-50,0
Median	75,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	60,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	-0,31			
MW-Unterschied p-Wert	0,9030			
Gepoolter SEM	2,5412			
Hedges' g	-0,0162			
Hedges' g SEM	0,1333			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2789; 0,2466			
52 Wochen				
n	110	110	108	108
MW	75,07	10,89	76,83	10,30
SD	17,978	21,725	17,494	18,066
SEM	1,714	2,071	1,683	1,738
Min	25,0	-45,0	35,0	-40,0
Median	80,00	10,00	80,00	5,00
Max	100,0	75,0	100,0	65,0
MW-Unterschied	-0,59			
MW-Unterschied p-Wert	0,8275			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	2,7036			
Hedges' g	-0,0294			
Hedges' g SEM	0,1355			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2964; 0,2376			
60 Wochen^c				
n	113	113	110	110
MW	74,25	10,53	75,30	8,39
SD	18,398	21,069	18,927	18,750
SEM	1,731	1,982	1,805	1,788
Min	30,0	-50,0	20,0	-40,0
Median	80,00	10,00	80,00	7,50
Max	100,0	65,0	100,0	55,0
MW-Unterschied	-2,14			
MW-Unterschied p-Wert	0,4236			
Gepoolter SEM	2,6693			
Hedges' g	-0,1068			
Hedges' g SEM	0,1340			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3710; 0,1573			
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	127	-	120	-
MW	65,70	-	64,37	-
SD	26,107	-	26,053	-
SEM	2,317	-	2,378	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	70,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	116	116	110	110
MW	68,53	1,99	72,41	8,01
SD	25,324	27,472	25,195	25,151
SEM	2,351	2,551	2,402	2,398

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	5,0	-80,0	0,0	-75,0
Median	75,00	0,00	80,00	5,00
Max	100,0	95,0	100,0	80,0
MW-Unterschied	6,02			
MW-Unterschied p-Wert	0,0869			
Gepoolter SEM	3,5011			
Hedges' g	0,2275			
Hedges' g SEM	0,1335			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0356; 0,4906			
52 Wochen				
n	111	111	109	109
MW	71,49	6,49	74,59	10,89
SD	26,254	26,868	24,343	25,212
SEM	2,492	2,550	2,332	2,415
Min	0,0	-85,0	0,0	-65,0
Median	80,00	5,00	85,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	4,40			
MW-Unterschied p-Wert	0,2116			
Gepoolter SEM	3,5121			
Hedges' g	0,1683			
Hedges' g SEM	0,1351			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0980; 0,4345			
60 Wochen^c				
n	114	114	109	109
MW	70,54	5,55	74,65	10,54
SD	26,580	26,330	25,553	26,634
SEM	2,489	2,466	2,448	2,551
Min	0,0	-85,0	0,0	-60,0
Median	80,00	0,00	85,00	5,00
Max	100,0	90,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	4,99			

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,1610			
p-Wert				
Gepoolter SEM	3,5481			
Hedges' g	0,1878			
Hedges' g SEM	0,1343			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0768; 0,4524			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	127	-	121	-
MW	67,78	-	66,46	-
SD	29,460	-	29,687	-
SEM	2,614	-	2,699	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	75,00	-	75,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	116	116	111	111
MW	69,68	1,72	76,50	9,31
SD	28,959	36,258	25,030	32,717
SEM	2,689	3,366	2,376	3,105
Min	0,0	-100,0	0,0	-75,0
Median	75,00	0,00	83,33	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	91,7
MW-Unterschied	7,59			
MW-Unterschied p-Wert	0,0988			
Gepoolter SEM	4,5794			
Hedges' g	0,2188			
Hedges' g SEM	0,1332			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0436; 0,4813			
52 Wochen				
n	111	111	110	110
MW	74,02	6,08	78,11	11,44
SD	25,369	32,254	23,835	31,644

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,408	3,061	2,273	3,017
Min	0,0	-75,0	16,7	-66,7
Median	75,00	0,00	83,33	4,17
Max	100,0	83,3	100,0	75,0
MW-Unterschied	5,36			
MW-Unterschied p-Wert	0,2137			
Gepoolter SEM	4,2979			
Hedges' g	0,1672			
Hedges' g SEM	0,1348			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0984; 0,4328			
60 Wochen^c				
n	114	114	110	110
MW	73,25	5,70	77,20	10,38
SD	28,013	34,747	25,758	34,704
SEM	2,624	3,254	2,456	3,309
Min	0,0	-100,0	0,0	-100,0
Median	75,00	0,00	83,33	0,00
Max	100,0	91,7	100,0	100,0
MW-Unterschied	4,68			
MW-Unterschied p-Wert	0,3143			
Gepoolter SEM	4,6409			
Hedges' g	0,1343			
Hedges' g SEM	0,1338			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1294; 0,3980			
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	127	-	121	-
MW	46,36	-	45,90	-
SD	30,461	-	29,484	-
SEM	2,703	-	2,680	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	50,00	-

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	116	116	111	111
MW	56,30	10,13	64,64	17,25
SD	28,247	33,355	27,210	32,936
SEM	2,623	3,097	2,583	3,126
Min	0,0	-62,5	0,0	-100,0
Median	56,25	6,25	62,50	12,50
Max	100,0	100,0	100,0	93,8
MW-Unterschied	7,12			
MW-Unterschied p-Wert	0,1071			
Gepoolter SEM	4,4004			
Hedges' g	0,2141			
Hedges' g SEM	0,1332			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0483; 0,4765			
52 Wochen				
n	111	111	110	110
MW	62,50	17,29	63,47	16,21
SD	29,157	33,646	28,712	33,820
SEM	2,767	3,194	2,738	3,225
Min	0,0	-75,0	0,0	-100,0
Median	62,50	18,75	68,75	12,50
Max	100,0	93,8	100,0	100,0
MW-Unterschied	-1,08			
MW-Unterschied p-Wert	0,8122			
Gepoolter SEM	4,5390			
Hedges' g	-0,0319			
Hedges' g SEM	0,1345			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2971; 0,2333			
60 Wochen^c				
n	114	114	110	110
MW	61,68	15,52	67,10	19,51

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	29,724	35,150	28,278	34,515
SEM	2,784	3,292	2,696	3,291
Min	0,0	-75,0	0,0	-50,0
Median	62,50	12,50	75,00	18,75
Max	100,0	100,0	100,0	100,0
MW-Unterschied	3,99			
MW-Unterschied p-Wert	0,3923			
Gepoolter SEM	4,6549			
Hedges' g	0,1141			
Hedges' g SEM	0,1338			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1495; 0,3777			
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	125	-	121	-
MW	61,20	-	61,57	-
SD	30,817	-	31,547	-
SEM	2,756	-	2,868	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	62,50	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	113	113	111	111
MW	72,57	10,40	77,70	16,10
SD	28,828	29,969	24,738	31,819
SEM	2,712	2,819	2,348	3,020
Min	0,0	-75,0	0,0	-62,5
Median	75,00	0,00	87,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,70			
MW-Unterschied p-Wert	0,1691			
Gepoolter SEM	4,1312			
Hedges' g	0,1839			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	0,1339			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0801; 0,4478			
52 Wochen				
n	110	110	109	109
MW	75,91	15,34	80,96	19,72
SD	28,166	31,480	21,354	34,287
SEM	2,686	3,002	2,045	3,284
Min	0,0	-62,5	12,5	-75,0
Median	87,50	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	4,38			
MW-Unterschied p-Wert	0,3260			
Gepoolter SEM	4,4493			
Hedges' g	0,1326			
Hedges' g SEM	0,1353			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1340; 0,3993			
60 Wochen^c				
n	111	111	109	109
MW	74,55	13,74	76,49	15,02
SD	28,551	33,027	26,827	32,755
SEM	2,710	3,135	2,570	3,137
Min	0,0	-87,5	0,0	-62,5
Median	75,00	12,50	87,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	100,0
MW-Unterschied	1,28			
MW-Unterschied p-Wert	0,7732			
Gepoolter SEM	4,4350			
Hedges' g	0,0388			
Hedges' g SEM	0,1349			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2270; 0,3046			
Vitalität				

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Baseline^b				
n	126	-	121	-
MW	43,12	-	43,96	-
SD	23,926	-	22,067	-
SEM	2,131	-	2,006	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	43,75	-	43,75	-
Max	100,0	-	87,5	-
26 Wochen				
n	114	114	111	111
MW	51,64	8,26	56,91	12,88
SD	22,063	25,325	20,345	25,852
SEM	2,066	2,372	1,931	2,454
Min	0,0	-43,8	6,3	-50,0
Median	50,00	6,25	56,25	12,50
Max	100,0	68,8	100,0	75,0
MW-Unterschied	4,62			
MW-Unterschied p-Wert	0,1772			
Gepoolter SEM	3,4130			
Hedges' g	0,1799			
Hedges' g SEM	0,1336			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0834; 0,4433			
52 Wochen				
n	110	110	108	108
MW	55,51	12,90	58,85	14,47
SD	22,791	24,039	20,563	27,445
SEM	2,173	2,292	1,979	2,641
Min	0,0	-43,8	6,3	-56,3
Median	56,25	12,50	62,50	12,50
Max	100,0	75,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	1,57			
MW-Unterschied p-Wert	0,6539			

	Prednison ^a (N = 129)		Avacopan ^a (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	3,4969			
Hedges' g	0,0607			
Hedges' g SEM	0,1355			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2064; 0,3277			
60 Wochen^c				
n	113	113	110	110
MW	54,04	10,99	57,50	13,13
SD	22,993	25,212	21,911	26,570
SEM	2,163	2,372	2,089	2,533
Min	0,0	-50,0	6,3	-56,3
Median	56,25	6,25	62,50	12,50
Max	100,0	68,8	100,0	75,0
MW-Unterschied	2,14			
MW-Unterschied p-Wert	0,5381			
Gepoolter SEM	3,4702			
Hedges' g	0,0824			
Hedges' g SEM	0,1340			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1817; 0,3465			
N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.				
^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.				

In Tabelle 4-200 sind die Ergebnisse der Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan dargestellt.

Zur Baseline lag der Mittelwert des mentalen Gesamtscores bei Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan bei 125/129 Patienten der Prednison-Gruppe bei 42,73 Punkten (SD = 12,85) und bei 121/121 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 43,88 Punkten (SD = 12,25). Zu Studienwoche 26 änderte sich der mentale Gesamtscore im Vergleich zur

Baseline bei 113/129 Patienten der Prednison-Gruppe um 3,68 Punkte auf 46,56 Punkte (SD = 11,12) und bei 111/121 Patienten der Avacopan-Gruppe um 5,28 Punkte auf 49,21 Punkte (SD = 10,11). Zu Studienwoche 52 verbesserte sich der mentale Gesamtscore im Schnitt weiter im Vergleich zur Baseline, und zwar bei 110/129 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um 5,30 Punkte auf 48,43 Punkte (SD = 10,36) und bei 108/121 Patienten der Avacopan-Gruppe um 6,76 Punkte auf 50,44 Punkte (SD = 9,53).

In der Nachbeobachtungszeit zu Woche 60 ohne Studienmedikation verbesserte sich der mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline geringfügig. Bei 112/129 Patienten der Prednison-Gruppe erhöhte er sich um durchschnittlich 5,17 Punkte auf 47,99 Punkte (SD = 10,58) und bei 110/121 Patienten der Avacopan-Gruppe um mittlere 5,11 Punkte auf 48,96 Punkte (SD = 10,69). Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb die Punktzahl des mentalen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung vergleichbar und verringerte sich geringfügig ohne Avacopan-Behandlung.

In den Unterkategorien der mentalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan lagen in den Kategorien Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Zur Baseline betrug der mittlere körperliche Gesamtscore bei den Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan bei 125/129 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 39,88 Punkte (SD = 10,27) und bei 120/121 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 39,15 Punkte (SD = 10,07). Zu Studienwoche 26 änderte sich der mittlere körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 113/129 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 2,09 Punkte auf 42,04 Punkte (SD = 10,43) und bei 110/121 Patienten der Avacopan-Gruppe um 4,67 Punkte auf 44,02 Punkte (SD = 9,99). In Studienwoche 52 stieg der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline weiter an, und zwar bei 110/129 Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 4,30 Punkte auf 44,53 Punkte (SD = 11,18) und bei 107/121 Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 5,17 Punkte auf 44,56 Punkte (SD = 9,37).

In der Nachbeobachtungszeit, in der die Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan weder Avacopan noch Prednison erhielten, erhöhte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores geringfügig im Vergleich zur Baseline. Bei 112/129 Patienten der Prednison-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Anstieg von 3,66 Punkten auf 43,09 Punkte (SD = 11,29) und bei 109/121 Patienten der Avacopan-Gruppe von 5,58 Punkten auf 44,97 Punkte (SD = 9,68) erzielt. Im Vergleich zu Studienwoche 52 blieb die Punktzahl des körperlichen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison- oder Avacopan-Behandlung vergleichbar.

In den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und körperlichen Rollenfunktion wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen identifiziert. Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung wurde zu

Studienwoche 26 von den Avacopan-Patienten im Vergleich zu den Prednison-Patienten statistisch signifikant höher eingeschätzt (Behandlungsunterschied 6,54 Punkte; $p = 0,02$).

Tabelle 4-201: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Nordamerika

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	25	-	34	-
MW	43,962	-	44,416	-
SD	12,9423	-	13,6804	-
SEM	2,5885	-	2,3462	-
Min	20,80	-	9,88	-
Median	43,687	-	45,763	-
Max	64,83	-	68,51	-
26 Wochen				
n	24	24	32	32
MW	51,457	6,829	50,829	6,422
SD	9,1941	10,8300	11,5222	11,8461
SEM	1,8767	2,2107	2,0368	2,0941
Min	27,81	-12,88	18,02	-22,97
Median	52,230	7,243	54,072	3,264
Max	66,63	27,94	62,31	33,30
MW-Unterschied	-0,41			
MW-Unterschied p-Wert	0,8942			
Gepoolter SEM	3,0451			
Hedges' g	-0,0351			
Hedges' g SEM	0,2701			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5765; 0,5063			
52 Wochen				
n	25	25	30	30
MW	50,297	6,335	52,107	7,996
SD	10,7937	11,2752	9,8110	12,6875

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	2,1587	2,2550	1,7912	2,3164
Min	29,54	-19,97	29,55	-8,84
Median	53,442	3,249	55,666	2,509
Max	66,30	31,94	62,76	32,82
MW-Unterschied	1,66			
MW-Unterschied p-Wert	0,6095			
Gepoolter SEM	3,2328			
Hedges' g	0,1357			
Hedges' g SEM	0,2711			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4081; 0,6795			
60 Wochen^c				
n	24	24	30	30
MW	51,088	7,701	51,051	6,940
SD	11,1235	10,8761	10,7526	11,3588
SEM	2,2706	2,2201	1,9631	2,0738
Min	19,51	-13,99	28,41	-15,13
Median	54,061	7,669	56,108	4,544
Max	63,67	31,24	63,28	29,84
MW-Unterschied	-0,76			
MW-Unterschied p-Wert	0,8032			
Gepoolter SEM	3,0380			
Hedges' g	-0,0673			
Hedges' g SEM	0,2739			
Hedges' g 95 %-KI	-0,6170; 0,4824			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	25	-	34	-
MW	41,062	-	39,071	-
SD	10,2737	-	11,5203	-
SEM	2,0547	-	1,9757	-
Min	19,31	-	14,41	-
Median	42,580	-	39,976	-

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Max	57,23	-	62,72	-
26 Wochen				
n	24	24	32	32
MW	42,119	0,779	43,833	4,664
SD	10,9033	8,7034	12,2974	10,9643
SEM	2,2256	1,7766	2,1739	1,9382
Min	19,96	-17,03	18,47	-19,55
Median	43,829	0,794	46,187	2,743
Max	59,01	18,86	58,42	31,93
MW-Unterschied	3,89			
MW-Unterschied p-Wert	0,1453			
Gepoolter SEM	2,6292			
Hedges' g	0,3807			
Hedges' g SEM	0,2724			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1655; 0,9268			
52 Wochen				
n	25	25	30	30
MW	42,866	1,804	45,679	6,283
SD	9,6752	9,1550	11,0383	10,1454
SEM	1,9350	1,8310	2,0153	1,8523
Min	27,30	-14,28	20,69	-8,65
Median	41,405	0,278	45,747	2,027
Max	59,35	24,61	61,75	33,53
MW-Unterschied	4,48			
MW-Unterschied p-Wert	0,0913			
Gepoolter SEM	2,6045			
Hedges' g	0,4547			
Hedges' g SEM	0,2743			
Hedges' g 95 %-KI	-0,0953; 1,0048			
60 Wochen^c				
n	24	24	30	30
MW	43,986	3,225	44,590	5,195

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	9,7268	8,6621	11,1386	11,2680
SEM	1,9855	1,7681	2,0336	2,0573
Min	28,58	-14,49	22,89	-13,99
Median	43,028	3,067	46,063	3,278
Max	59,01	22,39	61,35	30,11
MW-Unterschied	1,97			
MW-Unterschied p-Wert	0,4710			
Gepoolter SEM	2,7127			
Hedges' g	0,1904			
Hedges' g SEM	0,2745			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3604; 0,7411			
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	25	-	34	-
MW	59,16	-	58,91	-
SD	26,302	-	32,174	-
SEM	5,260	-	5,518	-
Min	22,0	-	0,0	-
Median	62,00	-	62,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	24	24	32	32
MW	63,17	2,83	73,47	12,81
SD	26,531	29,181	33,120	30,949
SEM	5,416	5,957	5,855	5,471
Min	22,0	-59,0	0,0	-48,0
Median	62,00	0,00	100,00	0,00
Max	100,0	78,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	9,98			
MW-Unterschied p-Wert	0,2226			
Gepoolter SEM	8,0881			
Hedges' g	0,3258			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g SEM	0,2718			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2191; 0,8706			
52 Wochen				
n	25	25	30	30
MW	68,72	9,56	76,40	15,53
SD	21,569	26,297	27,905	31,264
SEM	4,314	5,259	5,095	5,708
Min	22,0	-48,0	22,0	-48,0
Median	62,00	12,00	92,00	9,50
Max	100,0	78,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	5,97			
MW-Unterschied p-Wert	0,4452			
Gepoolter SEM	7,7613			
Hedges' g	0,2021			
Hedges' g SEM	0,2715			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3424; 0,7466			
60 Wochen^c				
n	24	24	30	30
MW	70,54	11,50	75,87	15,00
SD	23,326	25,594	27,287	32,157
SEM	4,761	5,224	4,982	5,871
Min	22,0	-26,0	22,0	-59,0
Median	74,00	6,00	84,00	13,00
Max	100,0	62,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	3,50			
MW-Unterschied p-Wert	0,6579			
Gepoolter SEM	7,8587			
Hedges' g	0,1172			
Hedges' g SEM	0,2741			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4328; 0,6672			

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	25	-	34	-
MW	52,80	-	50,41	-
SD	21,941	-	20,847	-
SEM	4,388	-	3,575	-
Min	25,0	-	15,0	-
Median	50,00	-	47,00	-
Max	100,0	-	95,0	-
26 Wochen				
n	24	24	32	32
MW	53,83	0,29	53,09	2,88
SD	22,391	14,913	23,229	15,803
SEM	4,571	3,044	4,106	2,794
Min	15,0	-27,0	10,0	-20,0
Median	53,50	-5,00	53,50	0,00
Max	100,0	32,0	95,0	57,0
MW-Unterschied	2,59			
MW-Unterschied p-Wert	0,5334			
Gepoolter SEM	4,1319			
Hedges' g	0,1655			
Hedges' g SEM	0,2705			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3768; 0,7078			
52 Wochen				
n	25	25	30	30
MW	53,88	1,08	57,50	8,17
SD	24,369	15,689	25,520	17,954
SEM	4,874	3,138	4,659	3,278
Min	15,0	-25,0	10,0	-22,0
Median	52,00	0,00	57,00	5,00
Max	100,0	37,0	100,0	57,0
MW-Unterschied	7,09			
MW-Unterschied	0,1241			

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	4,5379			
Hedges' g	0,4119			
Hedges' g SEM	0,2736			
Hedges' g 95 %-KI	-0,1369; 0,9608			
60 Wochen^c				
n	24	24	30	30
MW	55,00	3,42	57,67	8,33
SD	25,108	15,228	23,479	18,129
SEM	5,125	3,108	4,287	3,310
Min	15,0	-25,0	20,0	-22,0
Median	52,00	3,50	57,00	5,00
Max	100,0	32,0	100,0	47,0
MW-Unterschied	4,91			
MW-Unterschied p-Wert	0,2845			
Gepoolter SEM	4,5405			
Hedges' g	0,2862			
Hedges' g SEM	0,2752			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2661; 0,8385			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	25	-	34	-
MW	66,00	-	67,65	-
SD	20,867	-	22,369	-
SEM	4,173	-	3,836	-
Min	25,0	-	5,0	-
Median	70,00	-	70,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	24	24	32	32
MW	77,29	10,00	79,84	12,34
SD	15,035	18,824	20,732	19,092

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	3,069	3,842	3,665	3,375
Min	40,0	-20,0	25,0	-35,0
Median	80,00	10,00	90,00	10,00
Max	100,0	55,0	100,0	45,0
MW-Unterschied	2,34			
MW-Unterschied p-Wert	0,6491			
Gepoolter SEM	5,1139			
Hedges' g	0,1216			
Hedges' g SEM	0,2703			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4203; 0,6635			
52 Wochen				
n	25	25	30	30
MW	79,00	13,00	83,50	16,50
SD	16,457	16,583	16,925	18,437
SEM	3,291	3,317	3,090	3,366
Min	35,0	-20,0	40,0	-10,0
Median	85,00	15,00	90,00	10,00
Max	100,0	60,0	100,0	45,0
MW-Unterschied	3,50			
MW-Unterschied p-Wert	0,4622			
Gepoolter SEM	4,7257			
Hedges' g	0,1958			
Hedges' g SEM	0,2714			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3487; 0,7402			
60 Wochen^c				
n	24	24	30	30
MW	76,88	11,88	78,33	11,33
SD	17,865	14,432	21,629	18,520
SEM	3,647	2,946	3,949	3,381
Min	40,0	-10,0	30,0	-40,0
Median	82,50	12,50	85,00	12,50
Max	100,0	50,0	100,0	45,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied		-0,55		
MW-Unterschied p-Wert		0,9029		
Gepoolter SEM		4,4844		
Hedges' g		-0,0322		
Hedges' g SEM		0,2739		
Hedges' g 95 %-KI		-0,5818; 0,5174		
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	25	-	34	-
MW	63,80	-	63,32	-
SD	25,425	-	28,159	-
SEM	5,085	-	4,829	-
Min	15,0	-	5,0	-
Median	60,00	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	24	24	32	32
MW	69,17	4,58	72,03	9,76
SD	25,524	22,790	28,536	23,897
SEM	5,210	4,652	5,044	4,224
Min	20,0	-40,0	10,0	-30,0
Median	75,00	2,50	82,50	5,00
Max	100,0	55,0	100,0	80,0
MW-Unterschied		5,18		
MW-Unterschied p-Wert		0,4134		
Gepoolter SEM		6,2836		
Hedges' g		0,2180		
Hedges' g SEM		0,2708		
Hedges' g 95 %-KI		-0,3250; 0,7609		
52 Wochen				
n	25	25	30	30
MW	68,96	5,16	74,17	11,41

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	22,836	23,396	25,934	23,834
SEM	4,567	4,679	4,735	4,351
Min	30,0	-45,0	10,0	-15,0
Median	60,00	0,00	85,00	5,00
Max	100,0	55,0	100,0	85,0
MW-Unterschied	6,25			
MW-Unterschied p-Wert	0,3324			
Gepoolter SEM	6,3894			
Hedges' g	0,2607			
Hedges' g SEM	0,2719			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2848; 0,8061			
60 Wochen^c				
n	24	24	30	30
MW	70,00	6,67	72,50	9,74
SD	23,219	21,753	28,001	28,317
SEM	4,740	4,440	5,112	5,170
Min	35,0	-55,0	5,0	-35,0
Median	70,00	5,00	82,50	5,00
Max	100,0	55,0	100,0	90,0
MW-Unterschied	3,07			
MW-Unterschied p-Wert	0,6542			
Gepoolter SEM	6,8149			
Hedges' g	0,1181			
Hedges' g SEM	0,2741			
Hedges' g 95 %-KI	-0,4319; 0,6681			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	25	-	34	-
MW	72,67	-	73,77	-
SD	26,519	-	32,704	-
SEM	5,304	-	5,609	-
Min	8,3	-	0,0	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	75,00	-	87,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	24	24	32	32
MW	83,68	10,07	82,55	9,64
SD	18,952	27,582	26,468	28,249
SEM	3,869	5,630	4,679	4,994
Min	41,7	-50,0	0,0	-50,0
Median	91,67	4,17	100,00	0,00
Max	100,0	66,7	100,0	100,0
MW-Unterschied	-0,43			
MW-Unterschied p-Wert	0,9546			
Gepoolter SEM	7,5258			
Hedges' g	-0,0152			
Hedges' g SEM	0,2700			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5565; 0,5262			
52 Wochen				
n	25	25	30	30
MW	76,00	3,33	81,39	8,61
SD	25,833	27,639	25,679	30,045
SEM	5,167	5,528	4,688	5,485
Min	16,7	-58,3	16,7	-50,0
Median	83,33	0,00	100,00	0,00
Max	100,0	66,7	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,28			
MW-Unterschied p-Wert	0,5007			
Gepoolter SEM	7,7874			
Hedges' g	0,1796			
Hedges' g SEM	0,2713			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3646; 0,7239			
60 Wochen^c				
n	24	24	30	30

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	79,86	8,33	86,39	13,61
SD	26,571	30,197	23,619	28,237
SEM	5,424	6,164	4,312	5,155
Min	0,0	-50,0	16,7	-16,7
Median	83,33	8,33	100,00	0,00
Max	100,0	58,3	100,0	100,0
MW-Unterschied	5,28			
MW-Unterschied p-Wert	0,5140			
Gepoolter SEM	8,0355			
Hedges' g	0,1787			
Hedges' g SEM	0,2744			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3719; 0,7293			
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	25	-	34	-
MW	53,25	-	44,30	-
SD	31,047	-	32,798	-
SEM	6,209	-	5,625	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	50,00	-	46,88	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	24	24	32	32
MW	66,41	12,24	66,99	22,85
SD	25,790	31,303	30,669	35,872
SEM	5,264	6,390	5,422	6,341
Min	0,0	-50,0	0,0	-56,3
Median	71,88	18,75	71,88	15,63
Max	100,0	81,3	100,0	100,0
MW-Unterschied	10,61			
MW-Unterschied p-Wert	0,2437			
Gepoolter SEM	9,0022			

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	0,3077			
Hedges' g SEM	0,2716			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2368; 0,8522			
52 Wochen				
n	25	25	30	30
MW	62,75	9,50	73,13	27,92
SD	30,538	27,841	28,765	30,029
SEM	6,108	5,568	5,252	5,483
Min	6,3	-43,8	6,3	-18,8
Median	56,25	6,25	84,38	25,00
Max	100,0	68,8	100,0	100,0
MW-Unterschied	18,42			
MW-Unterschied p-Wert	0,0221			
Gepoolter SEM	7,8145			
Hedges' g	0,6249			
Hedges' g SEM	0,2773			
Hedges' g 95 %-KI	0,0687; 1,1810			
60 Wochen^c				
n	24	24	30	30
MW	67,19	15,89	66,67	21,46
SD	29,732	28,491	28,961	32,855
SEM	6,069	5,816	5,287	5,998
Min	0,0	-31,3	0,0	-18,8
Median	75,00	15,63	56,25	9,38
Max	100,0	81,3	100,0	93,8
MW-Unterschied	5,57			
MW-Unterschied p-Wert	0,5079			
Gepoolter SEM	8,3548			
Hedges' g	0,1771			
Hedges' g SEM	0,2744			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3735; 0,7277			

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	25	-	34	-
MW	58,00	-	55,88	-
SD	27,689	-	29,873	-
SEM	5,538	-	5,123	-
Min	12,5	-	12,5	-
Median	62,50	-	62,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	24	24	32	32
MW	81,25	21,88	76,17	19,14
SD	22,722	28,133	25,273	29,612
SEM	4,638	5,743	4,468	5,235
Min	25,0	-12,5	12,5	-37,5
Median	93,75	18,75	87,50	12,50
Max	100,0	87,5	100,0	75,0
MW-Unterschied	-2,74			
MW-Unterschied p-Wert	0,7258			
Gepoolter SEM	7,7709			
Hedges' g	-0,0932			
Hedges' g SEM	0,2702			
Hedges' g 95 %-KI	-0,6349; 0,4485			
52 Wochen				
n	25	25	30	30
MW	77,50	19,50	81,25	24,17
SD	25,769	30,847	23,385	31,475
SEM	5,154	6,169	4,270	5,746
Min	12,5	-37,5	25,0	-25,0
Median	87,50	25,00	100,00	18,75
Max	100,0	75,0	100,0	87,5
MW-Unterschied	4,67			
MW-Unterschied	0,5819			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	8,4305			
Hedges' g	0,1476			
Hedges' g SEM	0,2712			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3963; 0,6915			
60 Wochen^c				
n	24	24	30	30
MW	82,81	25,52	75,83	18,75
SD	22,666	26,956	25,624	32,949
SEM	4,627	5,502	4,678	6,016
Min	12,5	-12,5	25,0	-50,0
Median	87,50	25,00	81,25	25,00
Max	100,0	75,0	100,0	87,5
MW-Unterschied	-6,77			
MW-Unterschied p-Wert	0,4101			
Gepoolter SEM	8,1526			
Hedges' g	-0,2191			
Hedges' g SEM	0,2747			
Hedges' g 95 %-KI	-0,7703; 0,3320			
Vitalität				
Baseline^b				
n	25	-	34	-
MW	46,00	-	41,91	-
SD	24,862	-	22,325	-
SEM	4,972	-	3,829	-
Min	12,5	-	0,0	-
Median	37,50	-	37,50	-
Max	100,0	-	93,8	-
26 Wochen				
n	24	24	32	32
MW	52,60	5,47	54,49	12,30
SD	26,254	25,492	27,045	25,374

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	5,359	5,204	4,781	4,486
Min	6,3	-37,5	0,0	-25,0
Median	50,00	3,13	59,38	6,25
Max	100,0	68,8	100,0	68,8
MW-Unterschied	6,83			
MW-Unterschied p-Wert	0,3246			
Gepoolter SEM	6,8706			
Hedges' g	0,2649			
Hedges' g SEM	0,2712			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2788; 0,8086			
52 Wochen				
n	25	25	30	30
MW	56,00	10,00	59,38	17,50
SD	25,800	23,455	24,164	21,425
SEM	5,160	4,691	4,412	3,912
Min	18,8	-18,8	12,5	-18,8
Median	56,25	0,00	56,25	12,50
Max	100,0	81,3	100,0	68,8
MW-Unterschied	7,50			
MW-Unterschied p-Wert	0,2249			
Gepoolter SEM	6,1081			
Hedges' g	0,3305			
Hedges' g SEM	0,2726			
Hedges' g 95 %-KI	-0,2163; 0,8774			
60 Wochen^c				
n	24	24	30	30
MW	59,11	14,32	55,00	13,13
SD	22,420	21,922	24,751	22,764
SEM	4,576	4,475	4,519	4,156
Min	12,5	-18,8	12,5	-25,0
Median	56,25	6,25	53,13	6,25
Max	100,0	68,8	100,0	56,3

	Prednison ^a (N = 25)		Avacopan ^a (N = 34)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied		-1,19		
MW-Unterschied p-Wert		0,8463		
Gepoolter SEM		6,1072		
Hedges' g		-0,0524		
Hedges' g SEM		0,2739		
Hedges' g 95 %-KI		-0,6020; 0,4973		
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

In Tabelle 4-201 sind die Ergebnisse der Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Nordamerika zusammengefasst.

Bei den Patienten aus Nordamerika stand der Mittelwert des mentalen Gesamtscores zur Baseline bei 25/25 Patienten der Prednison-Gruppe bei 43,96 Punkten (SD = 12,94) und bei 34/34 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 44,42 Punkten (SD = 13,68). Zu Studienwoche 26 änderte sich der durchschnittliche mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 24/25 nordamerikanische Patienten der Prednison-Gruppe um 6,83 Punkte auf 51,46 Punkte (SD = 9,19) und bei 31/34 nordamerikanische Patienten der Avacopan-Gruppe um 6,42 Punkte auf 50,83 Punkte (SD = 11,52). Zu Studienwoche 52 erhöhte sich der mittlere mentale Gesamtscore weiter im Vergleich zur Baseline, und zwar bei 25/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe um 6,34 Punkte auf 50,30 Punkte (SD = 10,79) und bei 30/34 nordamerikanischen Patienten der Avacopan-Gruppe um 8,00 Punkte auf 52,11 Punkte (SD = 9,81).

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit ohne Studienmedikation verbesserte sich der mittlere mentale Gesamtscore weiter im Vergleich zur Baseline. Bei 24/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe wurde eine durchschnittliche Erhöhung von 7,70 Punkten auf 51,09 Punkte (SD = 11,12) und bei 30/34 nordamerikanischen Patienten der Avacopan-Gruppe von 6,94 Punkten auf 51,05 Punkte (SD = 10,75) berichtet. Im Vergleich zu Studienwoche 52 stieg die Punktzahl des mentalen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung leicht an und verringerte sich geringfügig ohne Avacopan-Behandlung.

In den dazugehörigen Unterkategorien des mentalen Gesamtscores waren die Bewertungen zwischen der Prednison- und der Avacopan-Gruppe vergleichbar.

Zur Baseline betrug der mittlere körperliche Gesamtscore bei den Patienten aus Nordamerika bei 25/25 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 41,06 Punkte (SD = 10,27) und bei 34/34 Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 39,07 Punkte (SD = 11,52). Zu Studienwoche 26 änderte sich der mittlere körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 24/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe geringfügig um 0,78 Punkte auf 42,12 Punkte (SD = 10,90) und bei 32/34 nordamerikanischen Patienten der Avacopan-Gruppe um 4,66 Punkte auf 43,83 Punkte (SD = 12,30). Zu Studienwoche 52 stieg der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline geringfügig weiter an, und zwar bei 25/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 1,80 Punkte auf 42,87 Punkte (SD = 9,68) und bei 30/34 nordamerikanischen Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 6,28 Punkte auf 45,68 Punkte (SD = 11,04).

In der Nachbeobachtungszeit, in der die Patienten aus Nordamerika keine Avacopan- oder Prednison-Behandlung erhielten, verbesserte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores geringfügig im Vergleich zur Baseline, dementsprechend bei 24/25 nordamerikanischen Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 3,23 Punkte auf 43,99 Punkte (SD = 9,73) und bei 30/34 nordamerikanischen Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt um 5,20 Punkte auf 44,59 Punkte (SD = 11,14). Im Vergleich zu Studienwoche 52 erhöhte sich die Punktzahl des körperlichen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung und reduzierte sich ohne Avacopan-Behandlung.

In den Unterkategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und allgemeinen Gesundheitswahrnehmung waren die Ergebnisse zwischen der Prednison- und der Avacopan-Gruppe miteinander vergleichbar. In der Unterkategorie körperliche Rollenfunktion lag zu Studienwoche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans vor ($p = 0,02$).

Tabelle 4-202: Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Japan

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^b				
n	10	-	11	-
MW	30,183	-	46,791	-
SD	15,2449	-	14,6369	-
SEM	4,8209	-	4,4132	-

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Min	10,33	-	23,89	-
Median	31,539	-	44,282	-
Max	48,27	-	69,27	-
26 Wochen				
n	10	10	11	11
MW	41,648	11,465	47,516	0,725
SD	17,3455	18,9936	13,5258	11,6673
SEM	5,4851	6,0063	4,0782	3,5178
Min	12,99	-12,94	20,54	-14,78
Median	42,384	9,084	47,588	0,326
Max	67,10	56,04	63,34	23,70
MW-Unterschied	-10,74			
MW-Unterschied p-Wert	0,1393			
Gepoolter SEM	6,9606			
Hedges' g	-0,6621			
Hedges' g SEM	0,4487			
Hedges' g 95 %-KI	-1,6012; 0,2771			
52 Wochen				
n	9	9	10	10
MW	48,945	18,661	51,489	4,108
SD	15,6971	16,3810	12,8915	9,1089
SEM	5,2324	5,4603	4,0766	2,8805
Min	16,08	-3,99	30,53	-6,13
Median	53,956	18,147	56,663	2,978
Max	66,42	53,21	63,14	22,87
MW-Unterschied	-14,55			
MW-Unterschied p-Wert	0,0307			
Gepoolter SEM	6,1735			
Hedges' g	-1,0656			
Hedges' g SEM	0,4909			
Hedges' g 95 %-KI	-2,1013; -0,0298			
60 Wochen^c				

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
n	9	9	10	10
MW	48,139	17,855	49,411	2,029
SD	15,0004	16,5890	14,1572	11,9859
SEM	5,0001	5,5297	4,4769	3,7903
Min	18,33	-1,75	28,05	-11,30
Median	51,512	13,403	57,182	-0,978
Max	65,68	54,62	62,54	30,16
MW-Unterschied	-15,83			
MW-Unterschied p-Wert	0,0304			
Gepoolter SEM	6,7040			
Hedges' g	-1,0544			
Hedges' g SEM	0,4903			
Hedges' g 95 %-KI	-2,0888; -0,0200			
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^b				
n	10	-	11	-
MW	41,032	-	40,720	-
SD	14,3046	-	9,3048	-
SEM	4,5235	-	2,8055	-
Min	25,94	-	27,36	-
Median	35,802	-	44,069	-
Max	60,32	-	53,06	-
26 Wochen				
n	10	10	11	11
MW	41,997	0,965	46,581	5,861
SD	10,1072	14,4467	6,7472	7,6324
SEM	3,1962	4,5685	2,0344	2,3012
Min	29,19	-27,11	30,16	-2,80
Median	43,611	-2,646	46,361	4,390
Max	54,08	21,45	53,98	23,09
MW-Unterschied	4,90			
MW-Unterschied p-Wert	0,3505			

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Gepoolter SEM	5,1153			
Hedges' g	0,4130			
Hedges' g SEM	0,4416			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5112; 1,3372			
52 Wochen				
n	9	9	10	10
MW	38,684	-2,667	44,319	3,645
SD	8,8232	16,3428	9,9708	11,0709
SEM	2,9411	5,4476	3,1530	3,5009
Min	23,22	-26,24	20,07	-9,20
Median	37,378	-1,994	47,569	0,940
Max	52,27	22,21	54,02	21,56
MW-Unterschied	6,31			
MW-Unterschied p-Wert	0,3434			
Gepoolter SEM	6,4755			
Hedges' g	0,4368			
Hedges' g SEM	0,4649			
Hedges' g 95 %-KI	-0,5441; 1,4176			
60 Wochen^c				
n	9	9	10	10
MW	45,082	3,731	46,968	6,295
SD	7,0319	15,7438	8,7884	9,6761
SEM	2,3440	5,2479	2,7791	3,0598
Min	36,93	-23,39	26,85	-6,05
Median	41,829	3,627	49,014	3,958
Max	56,00	28,45	56,77	24,80
MW-Unterschied	2,56			
MW-Unterschied p-Wert	0,6783			
Gepoolter SEM	6,0748			
Hedges' g	0,1900			
Hedges' g SEM	0,4605			
Hedges' g	-0,7816; 1,1615			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
95 %-KI				
Körperliche Schmerzen				
Baseline^b				
n	10	-	11	-
MW	52,40	-	53,82	-
SD	46,750	-	35,667	-
SEM	14,784	-	10,754	-
Min	0,0	-	10,0	-
Median	51,00	-	52,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	10	10	11	11
MW	65,00	12,60	75,91	22,09
SD	29,033	50,421	23,830	37,187
SEM	9,181	15,944	7,185	11,212
Min	12,0	-88,0	31,0	-28,0
Median	72,00	0,00	74,00	10,00
Max	100,0	74,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	9,49			
MW-Unterschied p-Wert	0,6319			
Gepoolter SEM	19,4915			
Hedges' g	0,2073			
Hedges' g SEM	0,4381			
Hedges' g 95 %-KI	-0,7097; 1,1242			
52 Wochen				
n	9	9	10	10
MW	45,33	-4,00	71,90	13,70
SD	23,896	55,848	26,172	35,030
SEM	7,965	18,616	8,276	11,078
Min	12,0	-80,0	22,0	-38,0
Median	52,00	-10,00	74,00	0,50
Max	72,0	64,0	100,0	88,0
MW-Unterschied	17,70			

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	0,4252			
p-Wert				
Gepoolter SEM	21,6628			
Hedges' g	0,3674			
Hedges' g SEM	0,4633			
Hedges' g 95 %-KI	-0,6101; 1,3449			
60 Wochen^c				
n	9	9	10	10
MW	72,00	22,67	71,70	13,50
SD	28,862	53,963	27,865	34,552
SEM	9,621	17,988	8,812	10,926
Min	22,0	-68,0	12,0	-49,0
Median	74,00	22,00	74,00	6,00
Max	100,0	90,0	100,0	78,0
MW-Unterschied	-9,17			
MW-Unterschied p-Wert	0,6685			
Gepoolter SEM	21,0463			
Hedges' g	-0,1957			
Hedges' g SEM	0,4606			
Hedges' g 95 %-KI	-1,1675; 0,7760			
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^b				
n	10	-	11	-
MW	51,80	-	57,82	-
SD	15,718	-	9,693	-
SEM	4,971	-	2,923	-
Min	30,0	-	35,0	-
Median	50,00	-	60,00	-
Max	77,0	-	72,0	-
26 Wochen				
n	10	10	11	11
MW	47,00	-4,80	56,73	-1,09
SD	18,589	12,345	18,056	16,640

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	5,878	3,904	5,444	5,017
Min	20,0	-27,0	20,0	-35,0
Median	46,00	-4,00	55,00	-5,00
Max	82,0	17,0	87,0	25,0
MW-Unterschied	3,71			
MW-Unterschied p-Wert	0,5663			
Gepoolter SEM	6,3570			
Hedges' g	0,2413			
Hedges' g SEM	0,4385			
Hedges' g 95 %-KI	-0,6766; 1,1591			
52 Wochen				
n	9	9	10	10
MW	45,00	-8,67	58,10	0,70
SD	16,583	15,716	14,761	12,841
SEM	5,528	5,239	4,668	4,061
Min	5,0	-35,0	25,0	-30,0
Median	52,00	-10,00	59,50	2,50
Max	57,0	12,0	77,0	15,0
MW-Unterschied	9,37			
MW-Unterschied p-Wert	0,1755			
Gepoolter SEM	6,6286			
Hedges' g	0,6273			
Hedges' g SEM	0,4706			
Hedges' g 95 %-KI	-0,3655; 1,6202			
60 Wochen^c				
n	9	9	10	10
MW	50,78	-2,89	58,10	0,70
SD	16,709	18,745	20,388	18,361
SEM	5,570	6,248	6,447	5,806
Min	15,0	-27,0	10,0	-45,0
Median	52,00	-3,00	62,00	5,00
Max	67,0	22,0	82,0	20,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	3,59			
MW-Unterschied p-Wert	0,6791			
Gepoolter SEM	8,5292			
Hedges' g	0,1849			
Hedges' g SEM	0,4604			
Hedges' g 95 %-KI	-0,7865; 1,1564			
Psychisches Wohlbefinden				
Baseline^b				
n	10	-	11	-
MW	43,50	-	67,73	-
SD	32,063	-	22,177	-
SEM	10,139	-	6,687	-
Min	0,0	-	35,0	-
Median	40,00	-	65,00	-
Max	90,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	10	10	11	11
MW	61,00	17,50	73,18	5,45
SD	29,609	28,892	18,476	13,314
SEM	9,363	9,136	5,571	4,014
Min	10,0	-15,0	40,0	-15,0
Median	62,50	15,00	75,00	5,00
Max	100,0	85,0	100,0	35,0
MW-Unterschied	-12,05			
MW-Unterschied p-Wert	0,2420			
Gepoolter SEM	9,9789			
Hedges' g	-0,5233			
Hedges' g SEM	0,4443			
Hedges' g 95 %-KI	-1,4533; 0,4067			
52 Wochen				
n	9	9	10	10
MW	69,44	25,56	76,50	8,50

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	22,001	28,662	24,043	15,102
SEM	7,334	9,554	7,603	4,776
Min	25,0	-10,0	30,0	-5,0
Median	75,00	20,00	85,00	5,00
Max	100,0	80,0	100,0	45,0
MW-Unterschied	-17,06			
MW-Unterschied p-Wert	0,1286			
Gepoolter SEM	10,6812			
Hedges' g	-0,7235			
Hedges' g SEM	0,4742			
Hedges' g 95 %-KI	-1,7240; 0,2770			
60 Wochen^c				
n	9	9	10	10
MW	71,67	27,78	74,50	6,50
SD	28,174	31,336	23,740	20,956
SEM	9,391	10,445	7,507	6,627
Min	15,0	-10,0	35,0	-10,0
Median	80,00	25,00	82,50	0,00
Max	100,0	95,0	100,0	60,0
MW-Unterschied	-21,28			
MW-Unterschied p-Wert	0,1035			
Gepoolter SEM	12,3699			
Hedges' g	-0,7713			
Hedges' g SEM	0,4762			
Hedges' g 95 %-KI	-1,7760; 0,2334			
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	10	-	11	-
MW	44,50	-	58,18	-
SD	39,962	-	32,502	-
SEM	12,637	-	9,800	-
Min	0,0	-	0,0	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Median	32,50	-	65,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	10	10	11	11
MW	57,50	13,00	66,82	8,64
SD	35,610	39,525	24,111	23,462
SEM	11,261	12,499	7,270	7,074
Min	0,0	-45,0	30,0	-30,0
Median	62,50	7,50	75,00	0,00
Max	100,0	75,0	95,0	50,0
MW-Unterschied	-4,36			
MW-Unterschied p-Wert	0,7647			
Gepoolter SEM	14,3620			
Hedges' g	-0,1304			
Hedges' g SEM	0,4374			
Hedges' g 95 %-KI	-1,0459; 0,7850			
52 Wochen				
n	9	9	10	10
MW	63,89	18,33	66,00	10,50
SD	30,081	43,157	26,331	28,524
SEM	10,027	14,386	8,327	9,020
Min	5,0	-50,0	10,0	-30,0
Median	75,00	10,00	67,50	7,50
Max	100,0	75,0	95,0	60,0
MW-Unterschied	-7,83			
MW-Unterschied p-Wert	0,6505			
Gepoolter SEM	16,9799			
Hedges' g	-0,2069			
Hedges' g SEM	0,4607			
Hedges' g 95 %-KI	-1,1788; 0,7651			
60 Wochen^c				
n	9	9	10	10

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW	72,22	26,67	73,00	17,50
SD	27,626	39,051	25,188	26,167
SEM	9,209	13,017	7,965	8,275
Min	10,0	-25,0	15,0	-20,0
Median	75,00	10,00	77,50	10,00
Max	100,0	75,0	100,0	70,0
MW-Unterschied	-9,17			
MW-Unterschied p-Wert	0,5600			
Gepoolter SEM	15,4246			
Hedges' g	-0,2665			
Hedges' g SEM	0,4615			
Hedges' g 95 %-KI	-1,2402; 0,7072			
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	10	-	11	-
MW	44,17	-	63,64	-
SD	36,652	-	28,692	-
SEM	11,590	-	8,651	-
Min	0,0	-	25,0	-
Median	50,00	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	10	10	11	11
MW	60,00	15,83	68,94	5,30
SD	37,019	47,214	33,143	24,231
SEM	11,706	14,930	9,993	7,306
Min	0,0	-58,3	0,0	-41,7
Median	70,83	16,67	75,00	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	58,3
MW-Unterschied	-10,53			
MW-Unterschied p-Wert	0,5340			
Gepoolter SEM	16,6217			

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Hedges' g	-0,2736			
Hedges' g SEM	0,4390			
Hedges' g 95 %-KI	-1,1924; 0,6451			
52 Wochen				
n	9	9	10	10
MW	76,85	34,26	81,67	16,67
SD	35,789	37,138	30,882	25,760
SEM	11,930	12,379	9,766	8,146
Min	0,0	-25,0	25,0	-8,3
Median	100,00	50,00	100,00	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	58,3
MW-Unterschied	-17,59			
MW-Unterschied p-Wert	0,2515			
Gepoolter SEM	14,8188			
Hedges' g	-0,5313			
Hedges' g SEM	0,4675			
Hedges' g 95 %-KI	-1,5176; 0,4550			
60 Wochen^c				
n	9	9	10	10
MW	79,63	37,04	74,17	9,17
SD	28,294	34,888	35,015	24,040
SEM	9,431	11,629	11,073	7,602
Min	25,0	-16,7	16,7	-25,0
Median	100,00	50,00	95,83	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	-27,87			
MW-Unterschied p-Wert	0,0610			
Gepoolter SEM	13,8933			
Hedges' g	-0,8981			
Hedges' g SEM	0,4820			
Hedges' g 95 %-KI	-1,9151; 0,1189			

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^b				
n	10	-	11	-
MW	47,50	-	53,41	-
SD	41,479	-	36,589	-
SEM	13,117	-	11,032	-
Min	0,0	-	0,0	-
Median	43,75	-	50,00	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	10	10	11	11
MW	55,00	7,50	72,16	18,75
SD	34,836	40,052	29,364	37,081
SEM	11,016	12,666	8,853	11,180
Min	0,0	-50,0	6,3	-37,5
Median	59,38	6,25	75,00	12,50
Max	100,0	75,0	100,0	81,3
MW-Unterschied	11,25			
MW-Unterschied p-Wert	0,5135			
Gepoolter SEM	16,8944			
Hedges' g	0,2804			
Hedges' g SEM	0,4391			
Hedges' g 95 %-KI	-0,6386; 1,1994			
52 Wochen				
n	9	9	10	10
MW	61,11	11,81	70,63	16,88
SD	32,593	33,577	33,985	42,395
SEM	10,864	11,192	10,747	13,406
Min	6,3	-31,3	18,8	-37,5
Median	56,25	25,00	84,38	12,50
Max	100,0	50,0	100,0	93,8
MW-Unterschied	5,07			
MW-Unterschied	0,7751			

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
p-Wert				
Gepoolter SEM	17,4637			
Hedges' g	0,1258			
Hedges' g SEM	0,4599			
Hedges' g 95 %-KI	-0,8445; 1,0962			
60 Wochen^c				
n	9	9	10	10
MW	70,14	20,83	73,75	20,00
SD	28,260	38,906	33,437	40,804
SEM	9,420	12,969	10,574	12,903
Min	12,5	-31,3	25,0	-37,5
Median	68,75	18,75	90,63	6,25
Max	100,0	81,3	100,0	100,0
MW-Unterschied	-0,83			
MW-Unterschied p-Wert	0,9643			
Gepoolter SEM	18,2943			
Hedges' g	-0,0199			
Hedges' g SEM	0,4595			
Hedges' g 95 %-KI	-0,9893; 0,9496			
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^b				
n	10	-	11	-
MW	35,00	-	72,73	-
SD	37,175	-	28,405	-
SEM	11,756	-	8,564	-
Min	0,0	-	25,0	-
Median	31,25	-	87,50	-
Max	100,0	-	100,0	-
26 Wochen				
n	10	10	11	11
MW	68,75	33,75	75,00	2,27
SD	34,485	44,896	27,951	32,509

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SEM	10,905	14,197	8,427	9,802
Min	12,5	-62,5	25,0	-50,0
Median	75,00	43,75	75,00	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	-31,48			
MW-Unterschied p-Wert	0,0838			
Gepoolter SEM	17,2521			
Hedges' g	-0,7775			
Hedges' g SEM	0,4531			
Hedges' g 95 %-KI	-1,7258; 0,1709			
52 Wochen				
n	9	9	10	10
MW	72,22	33,33	75,00	1,25
SD	34,674	44,194	29,463	35,576
SEM	11,558	14,731	9,317	11,250
Min	0,0	-37,5	25,0	-50,0
Median	87,50	50,00	87,50	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	75,0
MW-Unterschied	-32,08			
MW-Unterschied p-Wert	0,1016			
Gepoolter SEM	18,5355			
Hedges' g	-0,7687			
Hedges' g SEM	0,4761			
Hedges' g 95 %-KI	-1,7732; 0,2358			
60 Wochen^c				
n	9	9	10	10
MW	79,17	40,28	76,25	2,50
SD	27,243	34,674	30,873	33,747
SEM	9,081	11,558	9,763	10,672
Min	25,0	-12,5	25,0	-50,0
Median	87,50	50,00	93,75	0,00
Max	100,0	100,0	100,0	75,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
MW-Unterschied	-37,78			
MW-Unterschied p-Wert	0,0280			
Gepoolter SEM	15,7315			
Hedges' g	-1,0556			
Hedges' g SEM	0,4903			
Hedges' g 95 %-KI	-2,0902; -0,0211			
Vitalität				
Baseline^b				
n	10	-	11	-
MW	32,50	-	60,80	-
SD	31,842	-	32,726	-
SEM	10,069	-	9,867	-
Min	0,0	-	6,3	-
Median	34,38	-	62,50	-
Max	81,3	-	100,0	-
26 Wochen				
n	10	10	11	11
MW	46,25	13,75	65,34	4,55
SD	29,492	38,505	26,125	29,855
SEM	9,326	12,176	7,877	9,002
Min	6,3	-68,8	6,3	-50,0
Median	50,00	9,38	68,75	0,00
Max	87,5	75,0	100,0	50,0
MW-Unterschied	-9,20			
MW-Unterschied p-Wert	0,5507			
Gepoolter SEM	15,1424			
Hedges' g	-0,2580			
Hedges' g SEM	0,4387			
Hedges' g 95 %-KI	-1,1763; 0,6602			
52 Wochen				
n	9	9	10	10
MW	56,94	25,00	66,88	5,63

	Prednison ^a (N = 10)		Avacopan ^a (N = 11)	
	Beobachteter Wert	Absolute Änderung	Beobachteter Wert	Absolute Änderung
SD	29,719	37,760	27,011	24,017
SEM	9,906	12,587	8,542	7,595
Min	0,0	-25,0	12,5	-31,3
Median	56,25	31,25	71,88	9,38
Max	93,8	87,5	100,0	37,5
MW-Unterschied	-19,37			
MW-Unterschied p-Wert	0,2051			
Gepoolter SEM	14,7009			
Hedges' g	-0,5921			
Hedges' g SEM	0,4694			
Hedges' g 95 %-KI	-1,5825; 0,3982			
60 Wochen^c				
n	9	9	10	10
MW	53,47	21,53	72,50	11,25
SD	25,022	39,665	14,790	29,872
SEM	8,341	13,222	4,677	9,446
Min	12,5	-50,0	43,8	-31,3
Median	50,00	25,00	75,00	12,50
Max	87,5	87,5	87,5	56,3
MW-Unterschied	-10,28			
MW-Unterschied p-Wert	0,5354			
Gepoolter SEM	16,2496			
Hedges' g	-0,2820			
Hedges' g SEM	0,4617			
Hedges' g 95 %-KI	-1,2562; 0,6922			
<p>N: Patientenzahl der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.</p> <p>^c Findet in der Nachbeobachtungsphase statt.</p>				

Tabelle 4-202 zeigt die Daten der Änderung der allgemeinen Lebensqualität ermittelt über den SF-36 Fragebogen in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Japan.

Der Mittelwert des mentalen Gesamtscores stand zur Baseline bei den Patienten aus Japan bei 10/10 Patienten der Prednison-Gruppe bei 30,18 Punkten (SD = 15,24) und bei 11/11 Patienten der Avacopan-Gruppe bei 46,79 Punkten (SD = 14,64). Zu Studienwoche 26 verbesserte sich der mittlere mentale Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 10/10 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe um 11,47 Punkte auf 41,65 Punkte (SD = 17,35) und bei 11/11 japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe lediglich um 0,73 Punkte auf 47,52 Punkte (SD = 13,53). Der Unterschied von -10,74 war zwar statistisch nicht-signifikant, jedoch zugunsten der Prednison-Gruppe klinisch relevant. Zu Studienwoche 52 stieg der mentale Gesamtscore bei 9/10 japanischen Patienten mit durchschnittlich 18,66 Punkten im Vergleich zur Baseline auf 48,95 Punkte (SD = 15,70) an. Somit lag eine klinisch relevante Verbesserung des mentalen Gesamtscores bei Prednison-Patienten vor. Unter Avacopan-Behandlung war zu Studienwoche 52 nur eine Besserung von durchschnittlich 4,12 Punkten auf 51,49 Punkte (SD = 12,89) erzielt worden. Der Behandlungsunterschied im mentalen Gesamtscore war zugunsten Prednison bei japanischen Patienten statistisch signifikant ($p = 0,03$).

Zu Woche 60 in der Nachbeobachtungszeit ohne Studienmedikation erhöhte sich bei 9/10 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe der mittlere mentale Gesamtscore um 17,86 Punkte auf 48,14 Punkte (SD = 15,00) und bei 10/11 japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe lediglich um mittlere 2,03 Punkte auf 49,16 Punkte (SD = 14,16). Die klinisch relevante Verbesserung des Scores wurde somit auch nach 60 Wochen bei den Prednison-Patienten berichtet. Der Behandlungsunterschied war zugunsten Prednison statistisch signifikant ($p = 0,03$). Im Vergleich zu Studienwoche 52 ist die Punktzahl des mentalen Gesamtscores in der Nachbeobachtungsphase ohne Prednison-Behandlung vergleichbar geblieben und ohne Avacopan-Behandlung hat sich die Punktzahl leicht reduziert.

In der Unterkategorie soziale Funktionsfähigkeit war der Behandlungsunterschied zu Woche 60 in der Nachbeobachtungsphase von -37,78 Punkten zugunsten Prednisons statistisch signifikant ($p = 0,03$). Alle übrigen Ergebnisse der Unterkategorien wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen auf, obschon die Bewertungen in der Prednison-Gruppe numerisch betrachtet höher ausfielen.

Zur Baseline betrug der mittlere körperliche Gesamtscore bei 10/10 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich 41,03 Punkte (SD = 14,30) und bei 11/11 japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe im Schnitt 40,72 Punkte (SD = 9,30). Zu Studienwoche 26 änderte sich der körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline bei 10/10 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe um mittlere 0,97 Punkte auf 42,00 Punkte (SD = 10,11) und bei 11/11 japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe um durchschnittlich 5,86 Punkte auf 46,58 Punkte (SD = 6,75). Zu Studienwoche 52 reduzierte sich der körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline in der Prednison-Gruppe bei 9/10 japanischen Patienten um mittlere -2,67 Punkte auf 38,68 Punkte (SD = 8,82). In der Avacopan-Gruppe wiederum erhöhte sich der körperliche Gesamtscore im Schnitt bei 10/11 japanischen Patienten um 3,65 Punkte auf 44,32 Punkte (SD = 9,97).

In der Nachbeobachtungszeit, in der die Patienten aus Japan keine Studienmedikation erhielten, verbesserte sich der Mittelwert des körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline um 3,73 Punkte bei 9/10 japanischen Patienten der Prednison-Gruppe auf 45,08 Punkte (SD = 7,03) und bei 10/11 japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe um 6,30 Punkte auf 46,97 Punkte (SD = 8,79). Im Vergleich zu Studienwoche 52 wurde somit in beiden Behandlungsarmen der körperliche Gesamtscore besser bewertet.

In den Unterkategorien des körperlichen Gesamtscores war die Wirksamkeit zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar, es lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen nach Region

Insgesamt verbesserte sich bei den europäischen Patienten der mentale und körperliche Gesamtscore Zeit in beiden Behandlungsarmen. Die Ergebnisse der beiden Gesamtscores und ihrer Unterkategorien waren zwischen der Prednison- und der Avacopan-Gruppe vergleichbar. Nur die allgemeine Gesundheitswahrnehmung war von den Avacopan-Patienten im Schnitt zu Woche 26 statistisch signifikant besser bewertet worden ($p = 0,03$). Somit waren die Behandlungsgruppen hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität bei den europäischen Patienten eher vergleichbar, jedoch mit einem leichten Vorteil der Avacopan-Gruppe bezüglich der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung.

Zusammenfassend erhöhten sich bei den Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan der mentale und körperliche Gesamtscore in beiden Behandlungsgruppen über die Zeit. Wie bei den europäischen Patienten lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede in den Gesamtscores und ihren Unterkategorien vor, außer bei der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zu Woche 26 zugunsten Avacopans ($p = 0,02$).

Auch bei den nordamerikanischen Patienten verbesserte sich der mentale und körperliche Gesamtscore mit der Zeit in beiden Behandlungsgruppen. Der mentale Gesamtscore und die dazugehörigen Unterkategorien sowie der körperliche Gesamtscore wiesen zwischen der Prednison- und der Avacopan-Gruppe vergleichbare Ergebnisse auf. Bei dem körperlichen Gesamtscore wurde in der Unterkategorie körperliche Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($p = 0,02$) zu Woche 52 zugunsten Avacopans festgestellt. Insgesamt wurde in der Subgruppe der nordamerikanischen Patienten ein leichter Vorteil der Avacopan-Gruppe deutlich.

Innerhalb der Subgruppe der japanischen Patienten verbesserte sich die mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Baseline ebenfalls. Der mentale Gesamtscore fiel zu Woche 52 und Woche 60 statistisch signifikant höher unter der Prednison-Behandlung als unter der Avacopan-Behandlung aus (jeweils $p = 0,03$). Zu Woche 60 wurde die soziale Funktionsfähigkeit von der Prednison-Gruppe statistisch signifikant besser bewertet ($p = 0,03$). Insgesamt haben somit die japanischen Patienten der Prednison-Gruppe den mentalen Gesamtscore und die Unterkategorien besser als die japanischen Patienten der

Avacopan-Gruppe bewertet. Die beobachteten Verbesserungen mit mehr als 10 Punkten im Vergleich zur Baseline innerhalb der Prednison-Gruppe waren klinisch relevant.

Der körperliche Gesamtscore stieg bei japanischen Patienten über die Zeit im Vergleich zur Baseline in der Avacopan-Gruppe. In der Prednison-Gruppe konnte eine leichte Reduktion an Studienwoche 52 festgestellt werden (-2,67 Punkte im Vergleich zur Baseline). Die Ergebnisse des körperlichen Gesamtscores und den Unterkategorien waren zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe vergleichbar.

In den Subgruppen nach Region konnte insgesamt in allen Subgruppen eine Verbesserung des mentalen und körperlichen Gesamtscores im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Die Patienten der Avacopan-Gruppe haben meist ihre allgemeine Lebensqualität besser bewertet als Patienten der Prednison-Gruppe. Die einzige Ausnahme bildeten japanische Patienten hinsichtlich des mentalen Gesamtscores, bei dem es unter Prednison-Behandlung nicht nur zu einer klinisch relevanten Verbesserung im Vergleich zur Baseline, sondern auch zu statistisch signifikanten Behandlungsvorteilen im Vergleich zu Avacopan kam.

4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalyse RCT**Krankheitsspezifische Subgruppen der ADVOCATE-Studie***Subgruppen nach Begleitmedikation**Unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-203: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation

	Prednison^a (N = 107)	Avacopan^a (N = 107)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	105 (98,1)	105 (98,1)	1 [0,1697; 5,8926]	1 [0,9639; 1,0375]	0 [-0,0456; 0,0456]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	70 (65,4)	64 (59,8)	0,7887 [0,4541; 1,3699]	0,9149 [0,7443; 1,1246]	-0,0561 [-0,1948; 0,0827]	0,48
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	85 (79,4)	66 (61,7)	0,4217 [0,2303; 0,7722]	0,7778 [0,6518; 0,9281]	-0,1776 [-0,3067; -0,0484]	0,0067
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	61 (57,0)	47 (43,9)	0,5936 [0,3466; 1,0166]	0,7724 [0,5907; 1,0098]	-0,1308 [-0,273; 0,0113]	0,0753
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	87 (81,3)	72 (67,3)	0,4785 [0,2557; 0,8952]	0,8286 [0,7065; 0,9718]	-0,1402 [-0,2651; -0,0153]	0,028
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	61 (57,0)	50 (46,7)	0,6641 [0,3883; 1,1357]	0,8211 [0,6338; 1,0639]	-0,1028 [-0,2453; 0,0397]	0,1711
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 107)	Avacopan^a (N = 107)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	
Schweregrad UE						
Mild	23 (21,5)	24 (22,4)	1,055 [0,5554; 2,0042]	1,0426 [0,6331; 1,7168]	0,0093 [-0,1109; 0,1296]	1
Moderat	47 (43,9)	51 (47,7)	1,161 [0,6795; 1,9836]	1,0842 [0,8114; 1,4487]	0,0374 [-0,1054; 0,1801]	0,6807
Schwerwiegend	24 (22,4)	23 (21,5)	0,9478 [0,499; 1,8005]	0,9592 [0,5825; 1,5795]	-0,0093 [-0,1296; 0,1109]	1
Lebensbedrohlich	8 (7,5)	7 (6,5)	0,8736 [0,3149; 2,4233]	0,8824 [0,343; 2,2697]	-0,0093 [-0,0871; 0,0684]	1
Tod	3 (2,8)	0 (0,0)	0,1328 ^b [0,0137; 1,2904] ^b	0,1429 [0,0075; 2,7324]	-0,028 [-0,0687; 0,0126]	0,2465
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	42 (39,3)	37 (34,6)	0,8198 [0,4715; 1,4253]	0,8824 [0,6228; 1,2501]	-0,0467 [-0,1852; 0,0918]	0,5711
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	14 (13,1)	10 (9,3)	0,6944 [0,2988; 1,614]	0,7241 [0,3428; 1,5297]	-0,0374 [-0,1311; 0,0564]	0,5165
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	14 (13,1)	8 (7,5)	0,5509 [0,2256; 1,3448]	0,5862 [0,2625; 1,309]	-0,0561 [-0,1465; 0,0343]	0,2601
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	7 (6,5)	6 (5,6)	0,8581 [0,2897; 2,542]	0,8667 [0,3139; 2,3932]	-0,0093 [-0,0827; 0,064]	1
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	15 (14,0)	10 (9,3)	0,6427 [0,2793; 1,4789]	0,6774 [0,3244; 1,4147]	-0,0467 [-0,1419; 0,0485]	0,395
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit oralem	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 107)	Avacopan^a (N = 107)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Cyclophosphamid						
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	13 (12,1)	10 (9,3)	0,7538 [0,3207; 1,772]	0,7778 [0,3634; 1,6646]	-0,028 [-0,1203; 0,0642]	0,6597
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Abbrüche wegen UE	16 (15)	13 (12,1)	0,7922 [0,3651; 1,7189]	0,8182 [0,4196; 1,5953]	-0,028 [-0,129; 0,0729]	0,6901
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

Die Tabelle 4-203 beschreibt das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie von Patienten, die mit Rituximab als Begleitmedikation behandelt wurden.

In dieser Subgruppe wurden bei jeweils 105/107 Patienten der Prednison- und der Avacopan-Gruppe UE gemeldet. Bei 70/107 Rituximab Patienten (65,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 64/107 Rituximab Patienten (59,8 %) der Avacopan-Gruppe wurden diese UE in einen möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo gebracht. Prednison/Placebo löste bei 85/107 Patienten (79,4 %) der Prednison-Gruppe und 66/107 Patienten (61,7 %) der Avacopan-Gruppe eventuell ein UE aus. Hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant ($p = 0,007$). Des Weiteren wurden nicht-studienbegleitende Glukokortikoide bei 61/107 Rituximab Patienten (57,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 47/107 Rituximab Patienten (43,9 %) der Avacopan-Gruppe wahrscheinlich mit UE assoziiert. Hier wurde mit einem p-Wert von 0,08 nur knapp ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen verfehlt. Glukokortikoide im Allgemeinen waren bei 87/107 Patienten (81,3 %) der Prednison-Gruppe und 72/107 Patienten (67,3 %) der Avacopan-Gruppe der mögliche Grund eines UE. Zwischen den Behandlungsarmen war der Unterschied hier statistisch signifikant ($p = 0,03$). 61/107 Rituximab Patienten (57,0 %) der Prednison-Gruppe und 50/107 Rituximab Patienten (46,7 %) der Avacopan-Gruppe erlebten UE, die vermutlich im Zusammenhang mit Rituximab standen. Behandlungen mit i.v.- und oral verabreichten Cyclophosphamid, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil standen in keiner Verbindung mit UE von Rituximab Patienten.

Die beschriebenen UE wurden in Schweregrade eingeordnet. Dabei wurden in der Prednison-Gruppe bei 23/107 Rituximab Patienten (21,5 %) UE als mild, bei 47/107 Patienten (43,9 %) als moderat, bei 24/107 Patienten (22,4 %) als schwerwiegend und bei 8/107 Patienten (7,5 %) als lebensbedrohlich eingestuft. In der Prednison-Gruppe starben 3/107 Rituximab Patienten (2,8 %). Die Schweregrade der UE wurden in der Avacopan-Gruppe der Rituximab Patienten wie folgt dokumentiert: bei 24/107 Patienten (22,4 %) als mild, bei 51/107 Patienten (47,7 %) als moderat, bei 23/107 Patienten (21,5 %) als schwerwiegend und bei 7/107 Patienten (6,5 %) als lebensbedrohlich. In der Subgruppe der Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation war kein Patient unter der Behandlung mit Avacopan verstorben.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei insgesamt 42/107 Rituximab Patienten (39,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 37/107 Rituximab Patienten (34,6 %) der Avacopan-Gruppe auf. Diese SUE standen bei 14/107 Patienten (13,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/107 Patienten (9,3 %) der Avacopan-Gruppe in einem möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo. Bei 14/107 Rituximab Patienten (13,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 8/107 Rituximab Patienten (7,5 %) der Avacopan-Gruppe wurden SUE auf Prednison/Placebo zurückgeführt. Die Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden rief vermutlich bei 7/107 Patienten (6,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/107 Patienten (5,6 %) der Avacopan-Gruppe ein SUE hervor. Glukokortikoide im Allgemeinen waren eventuell mit SUE bei 15/107 Patienten (14,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/107 Patienten (9,3 %) der Avacopan-Gruppe assoziiert. Rituximab löste bei 13/107 Rituximab Patienten (12,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/107 Rituximab Patienten

(9,3 %) der Avacopan-Gruppe SUE aus. Es wurden keine SUE von Rituximab Patienten in Verbindung mit i.v.- und oral verabreichten Cyclophosphamid, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil dokumentiert.

Behandlungsabbrüche wegen UE wurden bei 16/107 Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation (15 %) der Prednison-Gruppe und bei 13/107 Patienten (12,1 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-204: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation

	Prednison^a (N = 57)	Avacopan^a (N = 59)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	56 (98,2)	59 (100,0)	3,1593 [0,1261; 79,1699]	1,0177 [0,9833; 1,0533]	0,0175 [-0,0338; 0,0689]	0,4914
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	33 (57,9)	36 (61,0)	1,1359 [0,5447; 2,3689]	1,0529 [0,7819; 1,4178]	0,0312 [-0,1647; 0,2271]	0,8502
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	38 (66,7)	30 (50,8)	0,5237 [0,2489; 1,1015]	0,7656 [0,5631; 1,0409]	-0,1582 [-0,3522; 0,0358]	0,0932
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	31 (54,4)	22 (37,3)	0,5048 [0,2421; 1,0526]	0,6903 [0,4619; 1,0315]	-0,171 [-0,367; 0,025]	0,093
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	44 (77,2)	35 (59,3)	0,4396 [0,198; 0,9758]	0,7709 [0,5996; 0,9912]	-0,1787 [-0,362; 0,0046]	0,0474
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	30 (52,6)	31 (52,5)	0,9965 [0,4837; 2,053]	0,9981 [0,7094; 1,4042]	-0,0009 [-0,1999; 0,1981]	1
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	4 (7,0)	8 (13,6)	1,9622 [0,5881; 6,5474]	1,8254 [0,6177; 5,3947]	0,0654 [-0,0615; 0,1923]	0,3622
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	35 (61,4)	28 (47,5)	0,5734 [0,2758; 1,1922]	0,7758 [0,5555; 1,0836]	-0,1395 [-0,3362; 0,0573]	0,1412
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	9 (15,8)	6 (10,2)	0,6203 [0,2126; 1,8095]	0,6612 [0,261; 1,675]	-0,0562 [-0,1955; 0,0831]	0,4166
Schweregrad UE						
Mild	11 (19,3)	9 (15,3)	0,7607 [0,295; 1,9612]	0,7983 [0,3663; 1,74]	-0,0404 [-0,1952; 0,1143]	0,6281

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 57)	Avacopan^a (N = 59)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Moderat	21 (36,8)	31 (52,5)	1,8764 [0,8995; 3,9143]	1,4159 [0,9383; 2,1365]	0,157 [-0,0389; 0,3529]	0,097
Schwerwiegend	17 (29,8)	16 (27,1)	0,8778 [0,3956; 1,9481]	0,9112 [0,5171; 1,6056]	-0,0271 [-0,2085; 0,1544]	0,8378
Lebensbedrohlich	6 (10,5)	1 (1,7)	0,2032 [0,0331; 1,2469]	0,223 [0,0392; 1,268]	-0,0883 [-0,1918; 0,0151]	0,0589
Tod	1 (1,8)	2 (3,4)	1,6377 [0,2093; 12,8141]	1,6106 [0,2198; 11,8007]	0,0164 [-0,0583; 0,091]	1
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	32 (56,1)	33 (55,9)	0,9919 [0,4794; 2,052]	0,9961 [0,7244; 1,3699]	-0,0021 [-0,2; 0,1958]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	11 (19,3)	10 (16,9)	0,8577 [0,3393; 2,1683]	0,8824 [0,4151; 1,8754]	-0,0235 [-0,181; 0,134]	0,812
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	10 (17,5)	3 (5,1)	0,2802 [0,0787; 0,9976]	0,3221 [0,1016; 1,0216]	-0,1246 [-0,2554; 0,0062]	0,0414
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	5 (8,8)	4 (6,8)	0,774 [0,2106; 2,8448]	0,7907 [0,2401; 2,6041]	-0,0199 [-0,1347; 0,0948]	0,7406
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	12 (21,1)	6 (10,2)	0,4422 [0,1584; 1,2349]	0,5025 [0,2093; 1,2064]	-0,1088 [-0,257; 0,0394]	0,1281
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	6 (10,5)	8 (13,6)	1,3077 [0,4389; 3,8966]	1,2637 [0,4864; 3,2832]	0,0303 [-0,1051; 0,1658]	0,7772
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (3,5)	2 (3,4)	0,9652 [0,1609; 5,7893]	0,9664 [0,1739; 5,3708]	-0,0012 [-0,0849; 0,0825]	1
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	8 (14,0)	6 (10,2)	0,7075 [0,2374; 2,1085]	0,739 [0,2844; 1,92]	-0,0387 [-0,1746; 0,0972]	0,5784

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 57)	Avacopan^a (N = 59)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	2 (3,5)	1 (1,7)	0,5692 [0,0727; 4,4541]	0,5798 [0,0791; 4,2483]	-0,0181 [-0,0934; 0,0571]	0,6152
Abbrüche wegen UE	12 (21,1)	14 (23,7)	1,16 [0,4904; 2,7437]	1,121 [0,5771; 2,1776]	0,0268 [-0,1421; 0,1956]	0,825
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

In der Tabelle 4-204 ist das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie bei Patienten, die mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation behandelt wurden, dargestellt.

Insgesamt erlebten 56/57 Cyclophosphamid Patienten (98,2 %) der Prednison-Gruppe und 59/59 Cyclophosphamid Patienten (100,0 %) der Avacopan-Gruppe ein UE. Davon wurde bei 33/57 Cyclophosphamid Patienten (57,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 36/59 Cyclophosphamid Patienten (61,0 %) der Avacopan-Gruppe eine mögliche Verbindung mit Avacopan/Placebo protokolliert. Prednison/Placebo stand im eventuellen Zusammenhang mit UE bei 38/57 Patienten (66,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 30/59 Patienten (50,8 %) der Avacopan-Gruppe. Hier wurde mit einem p-Wert von 0,09 nur knapp ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen verfehlt. UE, die vermutlich auf nicht-studienbegleitende Glukokortikoide zurückzuführen waren, wurden bei 31/57 Patienten (54,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 22/59 Patienten (37,3 %) der Avacopan-Gruppe beschrieben. Auch hier wurde mit einem p-Wert = 0,09 keine statistische Signifikanz erreicht. Glukokortikoide im Allgemeinen waren eventuell mit UE bei 44/57 Cyclophosphamid Patienten (77,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 35/59 Cyclophosphamid Patienten (59,3 %) der Avacopan-Gruppe assoziiert. In der Prednison-Gruppe wurden dabei statistisch signifikant ($p = 0,05$) mehr UE diagnostiziert als in der Avacopan-Gruppe. UE, die in möglichem Zusammenhang mit i.v. verabreichten Cyclophosphamid standen, wurden bei 30/57 Patienten (52,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 31/59 Patienten (52,5 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert. Oral verabreichtes Cyclophosphamid stand vermutlich bei 4/57 Cyclophosphamid Patienten (7,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 8/59 Cyclophosphamid Patienten (13,6 %) der Avacopan-Gruppe in kausalem Zusammenhang mit den UE. Die Vergabe von Azathioprin löste bei 35/57 Patienten (61,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 28/59 Patienten (47,5 %) der Avacopan-Gruppe vermutlich ein UE aus. Mycophenolat-Mofetil wurde bei 9/57 Cyclophosphamid Patienten (15,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/59 Cyclophosphamid Patienten (10,2 %) der Avacopan-Gruppe als mögliche Ursache eines UE beschrieben. Rituximab stand in keinem Zusammenhang mit UE bei Cyclophosphamid Patienten.

Die Schweregrade der UE wurden bei den Cyclophosphamid Patienten in der Prednison Gruppe bei 11/57 Cyclophosphamid Patienten (19,3 %) als mild, bei 21/57 Patienten (36,8 %) als moderat, bei 17/57 Patienten (29,8 %) als schwerwiegend und bei 6/57 Patienten (10,5 %) als lebensbedrohlich eingeordnet. In der Prednison-Gruppe verstarb 1/57 Cyclophosphamid Patient (1,8 %). In der Avacopan-Gruppe wurden die Schweregrade der UE bei 9/59 Cyclophosphamid Patienten (15,3 %) als mild, bei 31/59 Patienten (52,5 %) als moderat, bei 16/59 Patienten (27,1 %) als schwerwiegend und bei 1/59 Patient (1,7 %) als lebensbedrohlich beschrieben. In diesem Fall verstarben 2/59 Cyclophosphamid Patienten (3,4 %) in der Avacopan-Gruppe. Zwischen den Behandlungsarmen war die prozentuale Anzahl in Bezug auf die lebensbedrohlichen UE mit $p = 0,06$ nur knapp statistisch nicht-signifikant.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden insgesamt bei 32/57 Cyclophosphamid Patienten (56,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 33/59 Cyclophosphamid Patienten (55,9 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. SUE, die vermutlich auf

Avacopan/Placebo zurückzuführen waren, wurden bei 11/57 Patienten (19,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/59 Patienten (16,9 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. SUE, die im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo standen, erlebten 10/57 Cyclophosphamid Patienten (17,5 %) der Prednison-Gruppe und 3/59 Cyclophosphamid Patienten (5,1 %) der Avacopan-Gruppe. Hier wurden statistisch signifikant ($p = 0,04$) mehr UE in Verbindung mit Prednison in der Prednison-Gruppe im Vergleich zu Prednison-Placebo in der Avacopan-Gruppe beschrieben. Mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden waren eventuell SUE bei 5/57 Patienten (8,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/59 Patienten (6,8 %) der Avacopan-Gruppe assoziiert. Glukokortikoide im Allgemeinen standen möglicherweise im kausalen Zusammenhang mit SUE bei 12/57 Cyclophosphamid Patienten (21,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/59 Cyclophosphamid Patienten (10,2 %) der Avacopan-Gruppe. An SUE, die wahrscheinlich durch i.v. verabreichtes Cyclophosphamid hervorgerufen wurden, litten 6/57 Patienten (10,5 %) der Prednison-Gruppe und 8/59 Patienten (13,6 %) der Avacopan-Gruppe. 2/57 Cyclophosphamid Patienten (3,5 %) der Prednison-Gruppe und 2/59 Cyclophosphamid Patienten (3,4 %) der Avacopan-Gruppe erlebten eventuell SUE in Verbindung mit oral verabreichtem Cyclophosphamid. Azathioprin wurde als möglicher Grund für SUE bei 8/57 Patienten (14,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/59 Patienten (10,2 %) der Avacopan-Gruppe beschrieben. Bei 2/57 Cyclophosphamid Patienten (3,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/59 Cyclophosphamid Patienten (1,7 %) der Avacopan-Gruppe wurde eine vermutliche Verbindung zur Vergabe von Mycophenolat-Mofetil hergestellt. Rituximab stand auch hier in keinem Zusammenhang mit SUE von Cyclophosphamid Patienten.

Abbrüche der Behandlung wegen UE wurden bei 12/57 Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation (21,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 14/59 Patienten (23,7 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert.

Zusammenfassung der Subgruppen nach Begleitmedikation

Bei Patienten, die Rituximab als Begleitmedikation erhielten, löste die Gabe von Prednison/Placebo und Glukokortikoiden im Allgemeinen in der Prednison-Gruppe wahrscheinlich signifikant mehr UE aus als in der Avacopan-Gruppe ($p = 0,007$ bzw. $p = 0,03$). Der Unterschied zwischen den Gruppen bei der Verabreichung von nicht studienbegleitenden Glukokortikoiden war nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,08$). Zwar gab es keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, jedoch wurden bei Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation prozentual in jeder Behandlung numerisch weniger UE und SUE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe festgestellt. Hinsichtlich des Schweregrades der UE wurden bei Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation vergleichbar viele Patienten mit milden, moderaten und schwerwiegenden UE berichtet. In der Prednison-Gruppe starben jedoch 3 Patienten. In der Avacopan-Gruppe führte kein UE zum Tod. Ebenso gab es numerisch mehr Behandlungsabbrüche wegen UE in der Prednison-Gruppe (15 %) im Vergleich zur Avacopan-Gruppe (12,1 %). Insgesamt zeigte sich somit ein Vorteil der Avacopan Behandlung in Bezug auf auftretende UE und SUE bei Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation.

Bei den Patienten, die Cyclophosphamid als Begleitmedikation erhielten, zeigte sich, dass UE, die auf Glukokortikoide im Allgemeinen zurückgeführt wurden, statistisch signifikant häufiger in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe auftraten ($p = 0,05$). In eventueller Verbindung von UE mit Prednison/Placebo und mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden wurde nur knapp mit einem jeweiligen p-Wert von 0,09 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen verfehlt. Ein numerischer Vorteil der Avacopan-Gruppe zeigte sich auch im möglichen Zusammenhang mit Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil. Bei allen anderen Behandlungen waren die Behandlungsarme vergleichbar. Bezüglich der Schweregrade der UE wurden zwar mehr moderate UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe diagnostiziert, jedoch war die Anzahl lebensbedrohlicher UE in der Prednison-Gruppe größer als in der Avacopan-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war hier mit $p = 0,06$ nur knapp statistisch nicht-signifikant. Auch bei den erlebten SUE im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo waren statistisch signifikant ($p = 0,04$) mehr Patienten der Prednison-Gruppe als der Avacopan-Gruppe betroffen. Des Weiteren gab es doppelt so viele Patienten der Prednison-Gruppe (21,1 %) im Vergleich zur Avacopan-Gruppe (10,2 %), die ein SUE vermutlich aufgrund von Glukokortikoiden im Allgemeinen erlebten. Die Anzahl der Behandlungsabbrüche wegen UE war zwischen den Gruppen vergleichbar. Insgesamt ist die Behandlung mit Avacopan der Prednison Behandlung hinsichtlich des Sicherheitsprofils innerhalb der Subgruppe der Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation überlegen.

Bei den Subgruppen nach Begleitmedikation ist ein genereller Vorteil und ein deutlich besseres Sicherheitsprofil der Avacopan-Behandlung im Vergleich zu Prednison nachweisbar. Die Begleitmedikationen mit Rituximab oder Cyclophosphamid waren in ihrer Sicherheit zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Subgruppen nach AAV-Typ*Unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-205: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit GPA

	Prednison^a (N = 90)	Avacopan^a (N = 91)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	88 (97,8)	89 (97,8)	1,0113 [0,171; 5,9819]	1,0002 [0,9576; 1,0448]	0,0002 [-0,0536; 0,0541]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	55 (61,1)	57 (62,6)	1,0661 [0,5872; 1,9353]	1,0247 [0,8165; 1,286]	0,0153 [-0,1373; 0,1678]	0,879
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	67 (74,4)	56 (61,5)	0,5541 [0,2952; 1,0401]	0,8279 [0,677; 1,0124]	-0,1291 [-0,2747; 0,0166]	0,0797
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	50 (55,6)	37 (40,7)	0,5518 [0,307; 0,9919]	0,7345 [0,5405; 0,9981]	-0,149 [-0,304; 0,006]	0,0535
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	71 (78,9)	61 (67,0)	0,5499 [0,2835; 1,0668]	0,8507 [0,7119; 1,0167]	-0,1186 [-0,2578; 0,0207]	0,0941
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	14 (15,6)	12 (13,2)	0,8295 [0,3657; 1,8816]	0,8526 [0,4241; 1,7143]	-0,0237 [-0,1369; 0,0895]	0,6772
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (2,2)	7 (7,7)	3,142 [0,7282; 13,5574]	2,9672 [0,7306; 12,0513]	0,0547 [-0,019; 0,1284]	0,1687
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	31 (34,4)	31 (34,1)	0,9835 [0,5344; 1,8098]	0,9891 [0,6634; 1,4745]	-0,0038 [-0,1531; 0,1455]	1
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	17 (18,9)	12 (13,2)	0,6604 [0,2991; 1,4581]	0,7065 [0,3633; 1,3739]	-0,057 [-0,1747; 0,0607]	0,3179
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	1 (1,1)	0 (0,0)	0,1338 ^b [0,0027; 6,7455] ^b	0,3297 [0,0136; 7,9868]	-0,0111 [-0,0438; 0,0216]	0,4972

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 90)	Avacopan^a (N = 91)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Schweregrad UE						
Mild	22 (24,4)	23 (25,3)	1,0444 [0,5355; 2,0372]	1,033 [0,6267; 1,7028]	0,0083 [-0,1287; 0,1453]	1
Moderat	43 (47,8)	43 (47,3)	0,9794 [0,5482; 1,7497]	0,9891 [0,7301; 1,34]	-0,0053 [-0,1618; 0,1513]	1
Schwerwiegend	19 (21,1)	16 (17,6)	0,8013 [0,3858; 1,6645]	0,8369 [0,465; 1,5063]	-0,0353 [-0,1613; 0,0908]	0,5771
Lebensbedrohlich	3 (3,3)	6 (6,6)	1,9006 [0,5011; 7,2091]	1,8368 [0,5176; 6,5181]	0,0326 [-0,0415; 0,1067]	0,4967
Tod	1 (1,1)	1 (1,1)	0,989 [0,101; 9,6876]	0,9891 [0,1048; 9,332]	-0,0001 [-0,0416; 0,0414]	1
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	30 (33,3)	38 (41,8)	1,4275 [0,7827; 2,6032]	1,2485 [0,8573; 1,8182]	0,0842 [-0,0673; 0,2358]	0,2834
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	8 (8,9)	5 (5,5)	0,6171 [0,2025; 1,8804]	0,64 [0,2279; 1,797]	-0,0339 [-0,1202; 0,0523]	0,405
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	8 (8,9)	5 (5,5)	0,6171 [0,2025; 1,8804]	0,64 [0,2279; 1,797]	-0,0339 [-0,1202; 0,0523]	0,405
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	2 (2,2)	7 (7,7)	3,142 [0,7282; 13,5574]	2,9672 [0,7306; 12,0513]	0,0547 [-0,019; 0,1284]	0,1687
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	8 (8,9)	9 (9,9)	1,1176 [0,4218; 2,9612]	1,1054 [0,4592; 2,6613]	0,01 [-0,086; 0,106]	1
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	2 (2,2)	2 (2,2)	0,9888 [0,1672; 5,8489]	0,9891 [0,1756; 5,5723]	-0,0002 [-0,0541; 0,0536]	1
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (1,1)	7,3083 ^b [0,145; 368,3372] ^b	2,9672 [0,1225; 71,8811]	0,011 [-0,0215; 0,0435]	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 90)	Avacopan^a (N = 91)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	4 (4,4)	4 (4,4)	0,9886 [0,2589; 3,7754]	0,9891 [0,2767; 3,5358]	-0,0005 [-0,0714; 0,0705]	1
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	3 (3,3)	2 (2,2)	0,6983 [0,1342; 3,6345]	0,7065 [0,1431; 3,488]	-0,0114 [-0,0702; 0,0475]	0,6822
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Abbrüche wegen UE	12 (13,3)	12 (13,2)	0,9874 [0,4247; 2,2958]	0,9891 [0,4775; 2,0486]	-0,0015 [-0,1113, 0,1084]	1
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

In der Tabelle 4-205 ist das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit GPA beschrieben. Hier erlebten insgesamt 88/90 GPA-Patienten (97,8 %) in der Prednison-Gruppe und 89/91 GPA-Patienten (97,8 %) Avacopan-Gruppe UE.

Bei 55/90 GPA-Patienten (61,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 57/91 GPA-Patienten (62,6 %) der Avacopan-Gruppe wurden UE berichtet, die möglicherweise auf Avacopan/Placebo zurückgeführt wurden. Prednison/Placebo rief vermutlich bei 67/90 Patienten (74,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 56/91 Patienten (61,5 %) der Avacopan-Gruppe ein UE hervor. Mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden waren UE bei 50/90 GPA-Patienten (55,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 37/91 GPA-Patienten (40,7 %) der Avacopan-Gruppe assoziiert. Glukokortikoide im Allgemeinen haben vermutlich bei 71/90 Patienten (78,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 61/91 Patienten (67,0 %) der Avacopan-Gruppe ein UE ausgelöst. Sämtliche UE, die wahrscheinlich auf Glukokortikoide zurückgeführt wurden wie Prednison/Placebo, nicht-studienbegleitende Glukokortikoide und Glukokortikoide im Allgemeinen, verfehlten knapp statistische Signifikanz zugunsten der Avacopan-Gruppe. Ein möglicher kausaler Zusammenhang der UE wurde bei 14/90 GPA-Patienten (15,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 12/91 GPA-Patienten (13,2 %) der Avacopan-Gruppe mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid hergestellt. Oral verabreichtes Cyclophosphamid wurde vermutlich bei 2/90 Patienten (2,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/91 Patienten (7,7 %) der Avacopan-Gruppe mit UE assoziiert. Auf Rituximab waren eventuell UE bei 31/90 GPA-Patienten (34,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 31/91 GPA-Patienten (34,1 %) der Avacopan-Gruppe zurückzuführen. UE, die möglicherweise durch Azathioprin ausgelöst wurden, erlebten 17/90 GPA-Patienten (18,9 %) der Prednison-Gruppe und 12/91 GPA-Patienten (13,2 %) der Avacopan-Gruppe. Mycophenolat-Mofetil stand bei 1/90 Patient (1,1 %) der Prednison-Gruppe und keinem Patienten der Avacopan-Gruppe in vermutlicher Verbindung mit UE.

Der UE-Schweregrad wurde in der Prednison-Gruppe bei 22/90 GPA-Patienten (24,4 %) als mild, bei 43/90 Patienten (47,8 %) als moderat, bei 19/90 Patienten (21,1 %) als schwerwiegend und bei 3/90 Patienten (3,3 %) als lebensbedrohlich eingestuft. 1/90 GPA-Patient (1,1 %) ist in der Prednison Gruppe verstorben. In der Avacopan-Gruppe wurden die Schweregrade der UE der GPA-Patienten wie folgt beschrieben: bei 23/91 Patienten (25,3 %) als mild, bei 43 Patienten (47,3 %) als moderat, bei 16/91 Patienten (17,6 %) als schwerwiegend und bei 6/91 Patienten (6,6 %) als lebensbedrohlich. In der Avacopan-Gruppe verstarb 1/91 GPA-Patient (1,1 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 30/90 GPA-Patienten (33,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 38/91 GPA-Patienten (41,8 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Davon standen vermutlich SUE bei 8/90 Patienten (8,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/91 Patienten (5,5 %) der Avacopan-Gruppe in Verbindung mit Avacopan/Placebo. Prednison/Placebo war eventuell mit SUE bei 8/90 GPA-Patienten (8,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/91 GPA-Patienten (9,9 %) der Avacopan-Gruppe assoziiert. Ein möglicher Zusammenhang von SUE mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden wurde bei 2/90 Patienten (2,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/91 Patienten (7,7 %) der Avacopan-Gruppe

hergestellt. Glukokortikoide im Allgemeinen waren bei 8/90 Patienten (8,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/91 Patienten (9,9 %) der Avacopan-Gruppe der vermutliche Grund eines SUE. Bei jeweils 2/90 GPA-Patienten (2,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/91 GPA-Patienten (2,2 %) der Avacopan-Gruppe erlebten die Patienten eventuell SUE mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid. Oral verabreichtes Cyclophosphamid wurde mit keinem Patienten der Prednison-Gruppe verbunden. In der Avacopan-Gruppe erlitt 1/91 GPA-Patient ein SUE in möglicher Assoziation mit oral verabreichtem Cyclophosphamid. Rituximab wurde eventuell in Verbindung mit SUE bei 4/90 GPA-Patienten (4,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/91 GPA-Patienten (4,4 %) der Avacopan-Gruppe gebracht. Im Fall von einer Azathioprin Vergabe erlebten 3/90 Patienten (3,3 %) der Prednison-Gruppe und 2/91 Patienten (2,2 %) der Avacopan-Gruppe möglicherweise ein SUE. Ein durch Mycophenolat-Mofetil hervorgerufenen SUE wurde bei keinem GPA-Patienten festgestellt.

Behandlungsabbrüche wegen UE wurden bei 12/90 GPA-Patienten (13,3 %) der Prednison-Gruppe und 12/91 Patienten (13,2 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-206: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPA

	Prednison^a (N = 74)	Avacopan^a (N = 75)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	73 (98,6)	75 (100,0)	3,0816 [0,1235; 76,8719]	1,0136 [0,9871; 1,0408]	0,0135 [-0,0262; 0,0532]	0,4966
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	48 (64,9)	43 (57,3)	0,7313 [0,3794; 1,4097]	0,885 [0,6858; 1,1422]	-0,0753 [-0,2448; 0,0942]	0,402
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	56 (75,7)	40 (53,3)	0,3736 [0,187; 0,7462]	0,7073 [0,5532; 0,9044]	-0,2234 [-0,3862; -0,0607]	0,006
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	42 (56,8)	32 (42,7)	0,5713 [0,3; 1,0882]	0,7546 [0,5448; 1,0452]	-0,1409 [-0,3133; 0,0315]	0,1022
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	60 (81,1)	46 (61,3)	0,3778 [0,181; 0,7884]	0,7584 [0,6154; 0,9347]	-0,1975 [-0,3527; -0,0422]	0,011
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	16 (21,6)	19 (25,3)	1,2237 [0,5776; 2,5921]	1,1662 [0,6581; 2,0666]	0,0371 [-0,1123; 0,1865]	0,6998
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (2,7)	1 (1,3)	0,5839 [0,0752; 4,5352]	0,5921 [0,0802; 4,3694]	-0,0137 [-0,0723; 0,0449]	0,6199
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	30 (40,5)	19 (25,3)	0,5036 [0,2524; 1,0048]	0,6309 [0,3945; 1,009]	-0,1521 [-0,3145; 0,0104]	0,0562
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	18 (24,3)	16 (21,3)	0,8469 [0,3973; 1,8055]	0,8801 [0,4921; 1,574]	-0,0299 [-0,1781; 0,1182]	0,6998
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	8 (10,8)	6 (8,0)	0,7317 [0,2497; 2,1442]	0,7546 [0,2861; 1,9901]	-0,0281 [-0,1352; 0,079]	0,5876
Schweregrad UE						
Mild	12 (16,2)	10 (13,3)	0,8015 [0,3289; 1,9531]	0,8289 [0,3894; 1,7643]	-0,0288 [-0,1561; 0,0985]	0,6511

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 74)	Avacopan^a (N = 75)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Moderat	25 (33,8)	39 (52,0)	2,1007 [1,0898; 4,0495]	1,5285 [1,0438; 2,2382]	0,1822 [0,0125; 0,3518]	0,0315
Schwerwiegend	22 (29,7)	23 (30,7)	1,0444 [0,5222; 2,089]	1,0306 [0,6368; 1,6679]	0,0094 [-0,1515; 0,1702]	1
Lebensbedrohlich	11 (14,9)	2 (2,7)	0,1878 [0,0459; 0,768]	0,2145 [0,0567; 0,8109]	-0,122 [-0,2243; -0,0197]	0,0092
Tod	3 (4,1)	1 (1,3)	0,4113 [0,0591; 2,8624]	0,4229 [0,0642; 2,7875]	-0,0272 [-0,0925; 0,0381]	0,3665
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	44 (59,5)	32 (42,7)	0,5121 [0,2681; 0,9781]	0,7207 [0,5236; 0,9919]	-0,1679 [-0,3396; 0,0037]	0,0496
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	17 (23,0)	15 (20,0)	0,8418 [0,3886; 1,8237]	0,874 [0,4777; 1,599]	-0,0297 [-0,175; 0,1155]	0,6938
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	16 (21,6)	6 (8,0)	0,3316 [0,1255; 0,8764]	0,3887 [0,1663; 0,9089]	-0,1362 [-0,2617; -0,0107]	0,0219
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	10 (13,5)	3 (4,0)	0,2966 [0,0845; 1,0406]	0,3289 [0,1024; 1,0562]	-0,0951 [-0,1982; 0,0079]	0,0462
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	19 (25,7)	7 (9,3)	0,3116 [0,125; 0,7769]	0,3795 [0,1742; 0,827]	-0,1634 [-0,2962; -0,0307]	0,0098
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	4 (5,4)	6 (8,0)	1,4652 [0,4212; 5,0976]	1,4253 [0,4475; 4,54]	0,0259 [-0,0676; 0,1195]	0,7453
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (2,7)	1 (1,3)	0,5839 [0,0752; 4,5352]	0,5921 [0,0802; 4,3694]	-0,0137 [-0,0723; 0,0449]	0,6199
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	9 (12,2)	6 (8,0)	0,6448 [0,2249; 1,8487]	0,6751 [0,2624; 1,7369]	-0,0416 [-0,1516; 0,0683]	0,4284
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	5 (6,8)	4 (5,3)	0,7953	0,8073	-0,0142	0,7453

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 74)	Avacopan^a (N = 75)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
			[0,2192; 2,8858]	[0,2422; 2,6913]	[-0,1042; 0,0757]	
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	2 (2,7)	1 (1,3)	0,5839 [0,0752; 4,5352]	0,5921 [0,0802; 4,3694]	-0,0137 [-0,0723; 0,0449]	0,6199
Abbrüche wegen UE	16 (21,6)	15 (20)	0,9083 [0,416; 1,9833]	0,927 [0,5012; 1,7145]	-0,0162 [-0,16; 0,1276]	0,8423
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

Die Tabelle 4-206 stellt das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit MPA dar. Insgesamt wurden bei 73/74 MPA-Patienten (98,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 75/75 MPA-Patienten (100 %) der Avacopan-Gruppe UE dokumentiert.

Im möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo standen davon UE bei 48/74 MPA-Patienten (64,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 43/75 MPA-Patienten (57,3 %) der Avacopan-Gruppe. Prednison/Placebo wurde vermutlich mit UE bei 56/74 Patienten (75,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 40/75 Patienten (53,3 %) der Avacopan-Gruppe assoziiert. Zwischen den Gruppen war der Unterschied hier statistisch signifikant ($p = 0,006$). Eine eventuelle Verbindung von UE mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden wurde bei 42/74 MPA-Patienten (56,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 32/75 MPA-Patienten (42,7 %) der Avacopan-Gruppe hergestellt. Des Weiteren wurden Glukokortikoide im Allgemeinen mit UE bei 60/74 Patienten (81,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 46/75 Patienten (61,3 %) der Avacopan-Gruppe assoziiert. Auch hier wurden statistisch signifikant ($p = 0,01$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe gemeldet. 16/74 MPA-Patienten (21,6 %) der Prednison-Gruppe und 19/75 MPA-Patienten (25,3 %) der Avacopan-Gruppe erlitten UE, was vermutlich im Zusammenhang mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid stand. Oral verabreichtes Cyclophosphamid löste eventuell bei 2/74 Patienten (2,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/75 Patient (1,3 %) der Avacopan-Gruppe ein UE aus. Ein vermutlicher Grund eines UE bei 30/74 MPA-Patienten (40,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 19/75 MPA-Patienten (25,3 %) der Avacopan-Gruppe wurde Rituximab zugeordnet. Der Unterschied zwischen den Gruppen war hier zugunsten der Avacopan-Behandlung nur sehr knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,06$). UE, die vermutlich auf Azathioprin zurückgeführt wurden, wurden bei 18/74 Patienten (24,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 16/75 Patient (21,3 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Außerdem wurden UE bei 8/74 MPA-Patienten (10,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/75 MPA-Patienten (8,0 %) der Avacopan-Gruppe beschrieben, die im möglichen Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil standen.

Hinsichtlich der Schweregrade der UE wurden in der Prednison Gruppe die UE bei 12/74 MPA-Patienten (16,2 %) als mild, bei 25/74 Patienten (33,8 %) als moderat, bei 22/74 Patienten (29,7 %) als schwerwiegend und bei 11/74 Patienten (14,9 %) als lebensbedrohlich eingestuft. 3/74 MPA-Patienten (4,1 %) verstarben in der Prednison-Gruppe. In der Avacopan-Gruppe wurden die Schweregrade der UE bei 10/75 MPA-Patienten (13,3 %) als mild, bei 39/75 Patienten (52,0 %) als moderat, bei 23/75 Patienten (30,7 %) als schwerwiegend und bei 2/75 Patienten (2,7 %) als lebensbedrohlich beschrieben. In der Avacopan-Gruppe verstarb 1/75 MPA-Patient (1,3 %). Es wurden statistisch signifikant ($p = 0,03$) mehr moderate UE in der Avacopan-Gruppe dokumentiert, jedoch auch statistisch signifikant ($p = 0,009$) weniger lebensbedrohliche UE im Vergleich zur Prednison-Gruppe.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei insgesamt 44/74 MPA-Patienten (39,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 32/75 MPA-Patienten (34,6 %) der Avacopan-Gruppe auf. Dabei wurden statistisch signifikant ($p = 0,05$) weniger SUE innerhalb der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe diagnostiziert. Anteilig standen diese SUE bei

17/74 Patienten (23,0 %) der Prednison-Gruppe und 15/75 Patienten (20,0 %) der Avacopan-Gruppe in einem möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo. Bei 16/74 MPA-Patienten (21,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/75 MPA-Patienten (8,0 %) der Avacopan-Gruppe wurden SUE auf Prednison/Placebo zurückgeführt. Bei 10/74 Patienten (13,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/75 Patienten (4,0 %) der Avacopan-Gruppe standen vermutlich SUE mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden im Zusammenhang. Glukokortikoide im Allgemeinen waren eventuell mit SUE bei 19/74 Patienten (25,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/75 Patienten (9,3 %) der Avacopan-Gruppe assoziiert. Statistisch signifikant weniger SUE wurden in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe in möglicher Abhängigkeit mit folgenden Medikationen berichtet: mit Prednison/Placebo ($p = 0,02$), nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden ($p = 0,05$) und Glukokortikoiden ($p = 0,01$). I.v. verabreichtes Cyclophosphamid löste vermutlich bei 4/74 MPA-Patienten (5,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/75 MPA-Patienten (8,0 %) der Avacopan-Gruppe ein SUE aus. Oral verabreichtes Cyclophosphamid wurde als möglicher Grund von SUE bei 2/74 Patienten (2,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/75 Patient (1,3 %) der Avacopan-Gruppe beschrieben. Ein Zusammenhang zu SUE wurde bei der Vergabe von Rituximab bei 9/74 MPA-Patienten (12,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/75 MPA-Patienten (8,0 %) der Avacopan-Gruppe vermutet. 5/74 Patienten (6,8 %) der Prednison-Gruppe und 4/75 Patienten (5,3 %) der Avacopan-Gruppe erlitten eventuell SUE in Verbindung mit Azathioprin. Mycophenolat-Mofetil wurde bei 2/74 MPA-Patienten (2,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/75 MPA-Patienten (1,3 %) der Avacopan-Gruppe als mögliche Ursache von SUE genannt.

Insgesamt gab es bei 16/74 MPA-Patienten (21,6 %) der Avacopan-Gruppe und 15/75 MPA-Patienten (20 %) der Prednison-Gruppe Behandlungsabbrüche wegen UE.

Tabelle 4-207: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit PR3

	Prednison^a (N = 70)	Avacopan^a (N = 72)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	69 (98,6)	71 (98,6)	1,0288 [0,1045; 10,13]	1,0004 [0,9621; 1,0402]	0,0004 [-0,0525; 0,0533]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	43 (61,4)	43 (59,7)	0,9322 [0,4779; 1,8185]	0,9724 [0,7476; 1,2649]	-0,0171 [-0,1919; 0,1578]	0,865
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	53 (75,7)	46 (63,9)	0,574 [0,2793; 1,1796]	0,8452 [0,6805; 1,0496]	-0,1183 [-0,282; 0,0455]	0,146
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	40 (57,1)	31 (43,1)	0,5716 [0,2955; 1,1057]	0,7563 [0,5434; 1,0527]	-0,1409 [-0,3178; 0,0361]	0,1306
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	57 (81,4)	52 (72,2)	0,6013 [0,275; 1,3146]	0,8879 [0,7414; 1,0633]	-0,0921 [-0,244; 0,0599]	0,2349
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	11 (15,7)	8 (11,1)	0,6818 [0,2626; 1,7701]	0,7187 [0,3154; 1,638]	-0,046 [-0,1721; 0,08]	0,4673
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (2,9)	7 (9,7)	3,1374 [0,7207; 13,6574]	2,9172 [0,7242; 11,7511]	0,0687 [-0,0242; 0,1615]	0,166
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	24 (34,3)	21 (29,2)	0,7924 [0,3927; 1,5986]	0,8533 [0,5294; 1,3756]	-0,0512 [-0,2182; 0,1158]	0,5895
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	13 (18,6)	12 (16,7)	0,88 [0,3762; 2,0585]	0,9004 [0,4489; 1,8059]	-0,019 [-0,1585; 0,1204]	0,8277
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	1(1,4)	1 (1,4)	0,972 [0,0987; 9,5712]	0,9724 [0,1036; 9,1278]	-0,0004 [-0,0533; 0,0525]	1
Schweregrad UE						
Mild	19 (27,1)	18 (25,0)	0,8965 [0,4271; 1,8817]	0,9225 [0,5349; 1,5912]	-0,0214 [-0,1799; 0,1371]	0,8492

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 70)	Avacopan^a (N = 72)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Moderat	34 (48,6)	36 (50,0)	1,058 [0,5504; 2,0337]	1,0288 [0,7394; 1,4315]	0,0143 [-0,1643; 0,1928]	0,8686
Schwerwiegend	12 (17,1)	13 (18,1)	1,0618 [0,454; 2,4838]	1,0502 [0,5236; 2,1064]	0,0091 [-0,1302; 0,1485]	1
Lebensbedrohlich	3 (4,3)	3 (4,2)	0,9712 [0,2126; 4,4361]	0,9724 [0,2293; 4,1243]	-0,0012 [-0,0815; 0,0791]	1
Tod	1 (1,4)	1 (1,4)	0,972 [0,0987; 9,5712]	0,9724 [0,1036; 9,1278]	-0,0004 [-0,0533; 0,0525]	1
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	19 (27,1)	30 (41,7)	1,8953 [0,9426; 3,8111]	1,521 [0,9561; 2,4194]	0,1452 [-0,0232; 0,3137]	0,0792
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	4 (5,7)	5 (6,9)	1,2041 [0,3311; 4,3788]	1,1885 [0,3573; 3,9536]	0,0123 [-0,0818; 0,1064]	1
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	4 (5,7)	6 (8,3)	1,4444 [0,4142; 5,0369]	1,4046 [0,4419; 4,4643]	0,0262 [-0,0718; 0,1241]	0,7451
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	1 (1,4)	6 (8,3)	4,5288 [0,7434; 27,5884]	4,2138 [0,736; 24,1241]	0,069 [-0,0147; 0,1528]	0,116
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (5,7)	9 (12,5)	2,2108 [0,684; 7,1458]	2,0529 [0,7023; 6,0007]	0,0679 [-0,04; 0,1757]	0,2445
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	0 (0,0)	2 (2,8)	7,2886 ^b [0,4513; 117,716] ^b	4,8621 [0,2376; 99,492]	0,0278 [-0,0243; 0,0798]	0,4966
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (1,4)	7,1866 ^b [0,1425; 362,3241] ^b	2,9172 [0,1209; 70,4154]	0,0139 [-0,0272; 0,055]	1
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	3 (4,3)	4 (5,6)	1,2669 [0,3012; 5,33]	1,2502 [0,3216; 4,8607]	0,0127 [-0,0725; 0,0979]	1
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	2 (2,9)	2 (2,8)	0,9716	0,9724	-0,0008	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 70)	Avacopan^a (N = 72)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
			[0,1632; 5,7865]	[0,1738; 5,442]	[-0,0693; 0,0677]	
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	0 (0,0)	1 (1,4)	7,1866 ^b [0,1425; 362,3241] ^b	2,9172 [0,1209; 70,4154]	0,0139 [-0,0272; 0,055]	1
Abbrüche wegen UE	9 (12,5)	8 (11,4)	1,1 [0,4091; 2,9577]	1,0868 [0,4574; 2,5821]	0,0107 [-0,1101; 0,1315]	1
N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall						
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.						
^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)						

In Tabelle 4-207 sind in einer Gesamtschau die unerwünschten Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit PR3 zusammengefasst.

Insgesamt erlebten 69/70 PR3-Patienten (98,6 %) der Prednison-Gruppe und 71/72 PR3-Patienten (98,6 %) der Avacopan-Gruppe UE. Davon wurden UE bei 43/70 Patienten (61,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 43/72 Patienten (59,7 %) der Avacopan-Gruppe vermutlich der Behandlung mit Avacopan/Placebo zugeschrieben. UE, die bei 43/70 PR3-Patienten (61,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 43/72 PR3-Patienten (59,7 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt wurden, standen in möglicher Verbindung zu Prednison/Placebo. Nicht-studienbegleitende Glukokortikoide wurden bei 40/70 Patienten (57,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 31/72 Patienten (43,1 %) der Avacopan-Gruppe im vermutlichen Zusammenhang mit UE beschrieben. 57/70 PR3-Patienten (81,4 %) der Prednison-Gruppe und 52/72 Patienten (72,2 %) der Avacopan-Gruppe erlitten UE, die wahrscheinlich durch Glukokortikoide im Allgemeinen hervorgerufen wurden. UE, die eventuell mit der Vergabe von i.v. verabreichtem Cyclophosphamid dokumentiert wurden, traten bei 11/70 PR3-Patienten (15,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 8/72 PR3-Patienten (11,1 %) der Avacopan-Gruppe auf. 2/70 PR3-Patienten (2,9 %) der Prednison-Gruppe und 7/72 PR3-Patienten (9,7 %) der Avacopan-Gruppe erlebten UE, die vermutlich auf oral verabreichtes Cyclophosphamid zurückzuführen waren. Rituximab stand im möglichen Zusammenhang mit UE bei 24/70 Patienten (34,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 21/72 PR3-Patienten (29,2 %) der Avacopan-Gruppe. Des Weiteren wurde eine eventuelle Verbindung einer Azathioprin Gabe und UE bei 13/70 PR3-Patienten (18,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 12/72 PR3-Patienten (16,7 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert. Bei 1/70 PR3-Patient (1,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/72 PR3-Patient (1,4 %) der Avacopan-Gruppe wurde Mycophenolat-Mofetil als vermutliche Ursache von UE beschrieben.

Bei der Einteilung der UE in Schweregrade wurden in der Prednison Gruppe diese bei 19/70 PR3-Patienten (27,1 %) als mild, bei 34/70 Patienten (48,6 %) als moderat, bei 12/70 Patienten (17,1 %) als schwerwiegend und bei 3/70 Patienten (4,3 %) als lebensbedrohlich diagnostiziert. 1/70 PR3-Patient (1,4 %) verstarb in der Prednison Gruppe. Bei Patienten der Avacopan-Gruppe wurden Schweregrade bei 18/72 PR3-Patienten (25,0 %) als mild, bei 36/72 Patienten (50,0 %) als moderat, bei 13/72 Patienten (18,1 %) als schwerwiegend und bei 3/72 Patienten (4,2 %) als lebensbedrohlich eingestuft. In der Avacopan-Gruppe verstarb ebenfalls 1/72 PR3-Patient (1,4 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten insgesamt bei 19/70 Patienten (27,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 30/72 PR3-Patienten (41,7 %) der Avacopan-Gruppe auf. Hier gab es nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,08$) weniger SUE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Davon erlitten 4/70 Patienten (5,7 %) der Prednison-Gruppe und 5/72 PR3-Patienten (6,9 %) der Avacopan-Gruppe ein SUE, das vermutlich durch Avacopan/Placebo bedingt war. Prednison/Placebo war möglicher Grund für SUE bei 4/70 Patienten (5,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/72 Patienten (8,3 %) der Avacopan-Gruppe. Des Weiteren wurden nicht-studienbegleitende Glukokortikoide als eventuelle Ursache von SUE bei 1/70 Patient (1,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/72 PR3-Patienten (8,3 %) der

Avacopan-Gruppe dokumentiert. Rituximab löste möglicherweise bei 3/70 Patienten (4,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/72 Patienten (5,6 %) der Avacopan-Gruppe SUE aus. Bei 2/70 PR3-Patienten (2,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/72 PR3-Patienten (2,8 %) der Avacopan-Gruppe wurde ein vermutlicher Zusammenhang von Azathioprin diagnostiziert. Bei i.v. und oral verabreichten Cyclophosphamid und Mycophenolat-Mofetil wurde kein SUE der Prednison-Gruppe zugeordnet. In der Avacopan-Gruppe wurden bei 2/72 PR3-Patienten (2,8 %) ein Zusammenhang mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid, bei 1/72 Patienten (1,4 %) mit oral verabreichtem Cyclophosphamid und ebenfalls bei 1/72 Patient (1,4 %) mit Mycophenolat-Mofetil SUE festgestellt.

Ein Therapieabbruch aufgrund von UE wurde in der Prednison-Gruppe bei 9/70 Patienten (12,5 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 8/72 Patienten (11,4 %) gemeldet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-208: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit MPO

	Prednison^a (N = 94)	Avacopan^a (N = 94)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	92 (97,9)	93 (98,9)	1,6847 [0,2181; 13,0153]	1,0108 [0,9748; 1,0481]	0,0106 [-0,0358; 0,0571]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	60 (63,8)	57 (60,6)	0,8744 [0,4863; 1,572]	0,9504 [0,7617; 1,1859]	-0,0319 [-0,1811; 0,1172]	0,7636
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	70 (74,5)	50 (53,2)	0,3944 [0,214; 0,7268]	0,7163 [0,5737; 0,8943]	-0,2128 [-0,3574; -0,0682]	0,0038
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	52 (55,3)	38 (40,4)	0,5516 [0,3102; 0,9809]	0,7333 [0,5418; 0,9926]	-0,1489 [-0,3008; 0,0029]	0,0574
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	74 (78,7)	55 (58,5)	0,3866 [0,2045; 0,7308]	0,745 [0,6107; 0,9087]	-0,2021 [-0,3422; -0,062]	0,0045
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	19 (20,2)	23 (24,5)	1,2725 [0,6434; 2,5168]	1,2051 [0,7105; 2,0441]	0,0426 [-0,087; 0,1721]	0,5997
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (2,1)	1 (1,1)	0,5936 [0,0768; 4,5858]	0,6 [0,0809; 4,4515]	-0,0106 [-0,0571; 0,0358]	1
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	37 (39,4)	29 (30,9)	0,6906 [0,3796; 1,2563]	0,7867 [0,5331; 1,1608]	-0,0851 [-0,2317; 0,0614]	0,2848
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	22 (23,4)	16 (17,0)	0,6773 [0,3327; 1,3789]	0,7333 [0,4157; 1,2937]	-0,0638 [-0,1889; 0,0613]	0,364
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	8 (8,5)	5 (5,3)	0,6254 [0,2056; 1,9024]	0,6471 [0,2301; 1,8197]	-0,0319 [-0,1149; 0,0511]	0,567
Schweregrad UE						
Mild	15 (16,0)	15 (16,0)	1 [0,4632; 2,1589]	1 [0,5253; 1,9035]	0 [-0,1153; 0,1153]	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 94)	Avacopan^a (N = 94)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Moderat	34 (36,2)	46 (48,9)	1,6813 [0,9412; 3,0036]	1,3478 [0,9635; 1,8854]	0,1277 [-0,0231; 0,2785]	0,1044
Schwerwiegend	29 (30,9)	26 (27,7)	0,859 [0,46; 1,6038]	0,8983 [0,5784; 1,3952]	-0,0319 [-0,1725; 0,1087]	0,7487
Lebensbedrohlich	11 (11,7)	5 (5,3)	0,4462 [0,1547; 1,2866]	0,4783 [0,1803; 1,2683]	-0,0638 [-0,1537; 0,0261]	0,19
Tod	3 (3,2)	1 (1,1)	0,4194 [0,0606; 2,902]	0,4286 [0,0647; 2,8407]	-0,0213 [-0,0731; 0,0305]	0,621
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	55 (58,5)	40 (42,6)	0,5289 [0,2973; 0,9409]	0,7297 [0,5473; 0,973]	-0,1596 [-0,3113; -0,0078]	0,0408
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	21 (22,3)	15 (16,0)	0,6665 [0,3225; 1,3776]	0,7209 [0,4006; 1,2974]	-0,0638 [-0,1866; 0,0589]	0,3542
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	20 (21,3)	5 (5,3)	0,2233 [0,083; 0,6011]	0,2683 [0,1094; 0,6579]	-0,1596 [-0,2646; -0,0546]	0,0021
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	11 (11,7)	4 (4,3)	0,361 [0,1167; 1,1173]	0,3913 [0,1367; 1,1203]	-0,0745 [-0,1618; 0,0129]	0,1037
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	23 (24,5)	7 (7,4)	0,2608 [0,1082; 0,6283]	0,3191 [0,1476; 0,6899]	-0,1702 [-0,2827; -0,0577]	0,0024
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	6 (6,4)	6 (6,4)	1 [0,3242; 3,0846]	1 [0,3502; 2,8552]	0 [-0,0805; 0,0805]	1
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (2,1)	1 (1,1)	0,5936 [0,0768; 4,5858]	0,6 [0,0809; 4,4515]	-0,0106 [-0,0571; 0,0358]	1
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	10 (10,6)	6 (6,4)	0,5911 [0,2126; 1,6434]	0,619 [0,2429; 1,578]	-0,0426 [-0,1327; 0,0476]	0,434
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	6 (6,4)	4 (4,3)	0,677	0,6923	-0,0213	0,7471

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 94)	Avacopan^a (N = 94)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
			[0,1965; 2,3328]	[0,2154; 2,2253]	[-0,096; 0,0534]	
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	2 (2,1)	0 (0,0)	0,1339 ^b [0,0083; 2,1565] ^b	0,2 [0,0097; 4,1103]	-0,0213 [-0,0611; 0,0185]	0,4973
Abbrüche wegen UE	20 (20,3)	18 (19,1)	0,8788 [0,4343; 1,7784]	0,9024 [0,5154; 1,5801]	-0,0213 [-0,1467; 0,1041]	0,8561
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

Die Tabelle 4-208 zeigt die Gesamtschau vom Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie in der Subgruppe der Patienten mit MPO.

Insgesamt waren 92/94 MPO-Patienten (97,9 %) der Prednison-Gruppe und 93/94 MPO-Patienten (98,9 %) der Avacopan-Gruppe von einem UE betroffen. Dabei wurde ein möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo bei 60/94 MPO-Patienten (63,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 57/94 MPO-Patienten (60,6 %) der Avacopan-Gruppe beschrieben. 70/94 Patienten (74,5 %) der Prednison-Gruppe und 50/94 Patienten (53,2 %) der Avacopan-Gruppe erlitten vermutlich ein UE in Verbindung mit Prednison/Placebo. Der Unterschied zwischen den Gruppen war hier statistisch signifikant ($p = 0,004$). Nicht-studienbegleitende Glukokortikoidelösten eventuell bei 52/94 MPO-Patienten (55,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 38/94 MPO-Patienten (40,4 %) der Avacopan-Gruppe ein UE aus. Avacopan war hier nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,06$) überlegen. Des Weiteren wurden UE diagnostiziert, die in eventueller Verbindung mit Glukokortikoiden im Allgemeinen bei 74/94 Patienten (78,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 55/94 Patienten (58,5 %) der Avacopan-Gruppe standen. Auch hier wurden statistisch signifikant ($p = 0,005$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Durch die Vergabe von i.v. verabreichtem Cyclophosphamid erlebten möglicherweise 19/94 MPO-Patienten (20,2 %) der Prednison-Gruppe und 23/94 MPO-Patienten (24,5 %) der Avacopan-Gruppe ein UE. Wiederum bei 2/94 Patienten (2,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/94 Patient (1,1 %) der Avacopan-Gruppe beschrieben UE standen in vermutlichem Zusammenhang mit oral verabreichtem Cyclophosphamid. Rituximab wurde bei 37/94 MPO-Patienten (39,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 29/94 MPO-Patienten (30,9 %) der Avacopan-Gruppe als mögliche Ursache von UE berichtet. Die Vergabe von Azathioprin löste vermutlich bei 22/94 Patienten (23,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 16/94 Patienten (17,0 %) der Avacopan-Gruppe UE aus. 8/94 MPO-Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe und 5/94 MPO-Patienten (5,3 %) der Avacopan-Gruppe meldeten UE in eventueller Verbindung mit Mycophenolat-Mofetil.

Bezüglich der Schweregrade der UE wurden diese in der Prednison-Gruppe bei 15/94 MPO-Patienten (16,0 %) als mild, bei 34/94 Patienten (36,2 %) als moderat, bei 29/94 Patienten (30,9 %) als schwerwiegend und bei 11/94 Patienten (11,7 %) als lebensbedrohlich beschrieben. 3/94 MPO-Patienten (3,2 %) der Prednison Gruppe verstarben. In der Avacopan-Gruppe erlitten 15/94 MPO-Patienten (16,0 %) milde, 46/94 Patienten (27,7 %) moderate, 26/94 Patienten (27,7 %) schwerwiegende und 5/94 Patienten (5,3 %) lebensbedrohliche UE. 1/94 MPO-Patient (3,2 %) der Avacopan-Gruppe verstarb.

Insgesamt gab es 55/94 MPO-Patienten (58,5 %) der Prednison-Gruppe und 40/94 MPO-Patienten (42,6 %) der Avacopan-Gruppe mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). Dabei wurden insgesamt statistisch signifikant ($p = 0,04$) weniger SUE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe gemeldet. Bei 21/94 MPO-Patienten (22,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 15/94 MPO-Patienten (16,0 %) der Avacopan-Gruppe wurden SUE in möglicher Verbindung mit Avacopan/Placebo diagnostiziert. Prednison/Placebo löste vermutlich SUE bei 20/94 Patienten (21,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/94 Patienten (5,3 %) der Avacopan-Gruppe aus. Dabei gab es statistisch signifikant ($p = 0,002$) weniger SUE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. 11/94 MPO-Patienten (11,7 %) der

Prednison-Gruppe und 4/94 MPO-Patienten (4,3 %) der Avacopan-Gruppe erlebten SUE in eventueller Verbindung mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden. Für Glukokortikoide im Allgemeinen wurde ein vermutlicher Zusammenhang mit SUE bei 23/94 Patienten (24,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/94 Patienten (7,4 %) der Avacopan-Gruppe gezeigt. Auch hier war der Unterschied statistisch signifikant ($p = 0,002$). Cyclophosphamid, das i.v. verabreicht wurde, wurde bei 6/94 MPO-Patienten (6,4 %) in jeweils beiden Behandlungsarmen als mögliche Ursache von SUE beschrieben. 2/94 Patienten (2,1 %) der Prednison-Gruppe und 1/94 Patient (1,1 %) der Avacopan-Gruppe erlitten mutmaßlich SUE in Verbindung mit oral verabreichtem Cyclophosphamid. Ein vermutlicher Zusammenhang von Rituximab wurde bei 10/94 MPO-Patienten (10,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/94 MPO-Patienten (6,4 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert. Bei 6/94 Patienten (6,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/94 Patienten (4,3 %) der Avacopan-Gruppe wurde von eventueller Beteiligung von Azathioprin an SUE berichtet. Mycophenolat-Mofetil war möglicherweise mit SUE bei 2/94 MPO-Patienten (55,3 %) der Prednison-Gruppe assoziiert. In der Avacopan-Gruppe wurde kein SUE mit Mycophenolat-Mofetil verbunden.

20/94 der Prednison-Patienten (20,3 %) und 18/94 der Avacopan-Patienten (19,1 %) mussten in der Subgruppe der Patienten mit MPO die Therapie aufgrund von UE abbrechen.

Zusammenfassung der Subgruppen nach AAV Typ

Insgesamt lagen innerhalb der Subgruppe der GPA-Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Jedoch waren die numerischen Unterschiede im potenziellen Zusammenhang mit Prednison/Placebo ($p = 0,08$), nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden ($p = 0,0535$) und Glukokortikoiden im Allgemeinen ($p = 0,09$) zugunsten der Avacopan-Behandlung nur knapp statistisch nicht-signifikant. Alle weiteren UE der GPA-Patienten im möglichen Zusammenhang verschiedener Behandlungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Beim Blick auf die Schweregrade der UE gab es auch dort keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Des Weiteren wurden auch weder zwischen den Gruppen innerhalb der beschriebenen SUE noch in der Anzahl der Abbrüche durch UE Unterschiede gefunden. Avacopan war hier Prednison bezüglich des Sicherheitsprofils überlegen.

In der Subgruppe der Patienten mit MPA gab es statistisch signifikant weniger UE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo ($p = 0,006$) und Glukokortikoiden ($p = 0,01$). In eventueller Verbindung mit Rituximab war der Unterschied zugunsten der Avacopan-Behandlung nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,0562$). Alle weiteren Behandlungen waren in ihrem Sicherheitsprofil vergleichbar. Hinsichtlich der Schweregrade wurden statistisch signifikant ($p = 0,03$) mehr moderate UE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe gemeldet. Jedoch wurden wiederum statistisch signifikant ($p = 0,01$) weniger lebensbedrohliche UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe gemeldet. Bezüglich der gemeldeten SUE wurden schon in der Gesamtanzahl der SUE statistisch signifikant ($p = 0,05$) weniger SUE

innerhalb der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe diagnostiziert. Innerhalb der Behandlungsgruppen erlitten statistisch signifikant weniger MPA-Patienten SUE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison Gruppe in potenzieller Verbindung mit Prednison/Placebo ($p = 0,02$), nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden ($p = 0,05$) und mit Glukokortikoiden im Allgemeinen ($p = 0,01$). Das Sicherheitsprofil der weiteren Behandlungen war bei den MPA-Patienten zwischen den Gruppen vergleichbar, ebenso wie die Behandlungsabbrüche wegen UE. Insgesamt war Avacopan Prednison bezogen auf die Subgruppe der MPA-Patienten bezüglich des Sicherheitsprofils überlegen.

Innerhalb der Subgruppe der PR3-Patienten gab es in der Anzahl insgesamt vergleichbar viele UE in beiden Behandlungsarmen. Außer im möglichen Zusammenhang mit oral verabreichten Cyclophosphamid und Mycophenolat-Mofetil wurden in allen Behandlungen numerische Vorteile der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe berichtet. In vermutlicher Verbindung mit Glukokortikoiden im Allgemeinen standen beispielsweise UE bei 57/70 PR3-Patienten (81,4 %) der Prednison-Gruppe und 52/72 Patienten (72,2 %) der Avacopan-Gruppe. Bezüglich der berichteten Schweregrade der UE waren diese zwischen den Gruppen vergleichbar. Bei der Gesamtanzahl der SUE wurden knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,08$) weniger SUE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe diagnostiziert. Innerhalb der Behandlungen war das Sicherheitsprofil zwischen den Gruppen vergleichbar. Auch in der Anzahl der Abbrüche wegen UE war keine Behandlungsgruppe überlegen. Insgesamt ist die Behandlung mit Avacopan der Prednison Behandlung innerhalb der PR3-Patienten hinsichtlich des Sicherheitsprofils überlegen.

In der Subgruppe der MPO-Patienten wurden in der Gesamtanzahl vergleichbar viele UE in den Behandlungsgruppen gemeldet. Aufgeschlüsselt nach den Behandlungen war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo ($p = 0,004$) und mit Glukokortikoiden im Allgemeinen ($p = 0,005$) jedoch statistisch signifikant überlegen. UE bei MPO-Patienten, die vermutlich durch nicht-studienbegleitende Glukokortikoiden hervorgerufen wurden, wurden knapp statistisch nicht-signifikant weniger in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe gemeldet. In der Avacopan-Gruppe insgesamt wurden numerisch betrachtet auch weniger UE in Abhängigkeit von Rituximab dokumentiert. In allen weiteren Behandlungsgruppen war das Sicherheitsprofil vergleichbar. Hinsichtlich der Schweregrade der UE wurden zwar numerisch mehr moderate UE in der Avacopan-Gruppe (Prednison-Gruppe 26,2 %; Avacopan-Gruppe 48,9 %) festgestellt, jedoch weniger lebensbedrohliche UE (Prednison-Gruppe 11,7 %; Avacopan-Gruppe 5,3 %) gemeldet. Ebenfalls waren weniger MPO-Patienten in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe verstorben (Prednison-Gruppe 3,2 %; Avacopan-Gruppe 1,1 %). In der Gesamtanzahl der diagnostizierten SUE der MPO-Patienten lagen statistisch signifikant ($p = 0,04$) weniger SUE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe vor. Innerhalb der Behandlungen wurde im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo und mit Glukokortikoiden im Allgemeinen ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (jeweiliger p -Wert = 0,002) zugunsten der Avacopan Behandlung festgestellt. Außer in eventueller Verbindung mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid wurden numerisch weniger SUE in der Avacopan-Gruppe gemeldet. In Bezug auf die Behandlungsabbrüche wegen UE

waren die Behandlungsarme vergleichbar. Zusammengefasst gibt es einen klaren Vorteil hinsichtlich des Sicherheitsprofils der Avacopan-Behandlung im Vergleich zur Prednison-Behandlung innerhalb der MPO-Patienten.

Innerhalb der Subgruppen nach AAV-Typ kann für die Avacopan Behandlung im Vergleich zur Prednison-Behandlung in jeder Subgruppe ein besseres Sicherheitsprofil nachgewiesen werden. Durch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen die Gruppen der MPO- und MPA-Patienten einen Behandlungsvorteil für Avacopan im Vergleich zu den anderen Subgruppen. Innerhalb der Subgruppen der GPA- und PR3-Patienten gab es jedoch numerisch weniger erlittene UE und SUE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe.

Subgruppen nach AAV-Status*Unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-209: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit neuer AAV Diagnose

	Prednison^a (N = 114)	Avacopan^a (N = 115)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	112 (98,2)	114 (99,1)	1,6963 [0,2204; 13,0572]	1,009 [0,9794; 1,0395]	0,0088 [-0,0294; 0,0471]	0,6217
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	72 (63,2)	73 (63,5)	1,0138 [0,5939; 1,7307]	1,005 [0,8261; 1,2227]	0,0032 [-0,1304; 0,1368]	1
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	86 (75,4)	64 (55,7)	0,4126 [0,2358; 0,7223]	0,7392 [0,6096; 0,8964]	-0,1979 [-0,327; -0,0688]	0,0022
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	65 (57,0)	44 (38,3)	0,4703 [0,2781; 0,7956]	0,6735 [0,5092; 0,8908]	-0,1876 [-0,3234; -0,0518]	0,0055
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	93 (81,6)	72 (62,6)	0,3832 [0,2101; 0,6989]	0,7687 [0,6517; 0,9067]	-0,1897 [-0,3119; -0,0675]	0,0019
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	26 (22,8)	28 (24,3)	1,0878 [0,5935; 1,9937]	1,0662 [0,6721; 1,6913]	0,0154 [-0,1033; 0,1341]	0,8765
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	3 (2,6)	6 (5,2)	1,8911 [0,5022; 7,1211]	1,8411 [0,5152; 6,5786]	0,0259 [-0,033; 0,0847]	0,499
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	36 (31,6)	32 (27,8)	0,8371 [0,4761; 1,4717]	0,8827 [0,5942; 1,3113]	-0,0375 [-0,1645; 0,0895]	0,5651
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	32 (28,1)	25 (21,7)	0,7153 [0,3932; 1,301]	0,7778 [0,4962; 1,2192]	-0,0633 [-0,1838; 0,0572]	0,2878
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	9 (7,9)	5 (4,3)	0,5528 [0,1871; 1,6334]	0,5739 [0,2074; 1,5882]	-0,0355 [-0,1062; 0,0352]	0,2853

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 114)	Avacopan^a (N = 115)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Schweregrad UE						
Mild	22 (19,3)	23 (20,0)	1,0444 [0,5475; 1,9926]	1,0354 [0,6174; 1,7365]	0,007 [-0,1046; 0,1187]	1
Moderat	47 (41,2)	55 (47,8)	1,3036 [0,775; 2,1929]	1,1583 [0,8679; 1,5458]	0,066 [-0,0712; 0,2032]	0,3529
Schwerwiegend	28 (24,6)	29 (25,2)	1,0351 [0,571; 1,8763]	1,0261 [0,6574; 1,6016]	0,0066 [-0,1142; 0,1273]	1
Lebensbedrohlich	12 (10,5)	5 (4,3)	0,4081 [0,1445; 1,1527]	0,4362 [0,1655; 1,1495]	-0,0618 [-0,1381; 0,0145]	0,0833
Tod	3 (2,6)	2 (1,7)	0,7017 [0,1356; 3,6316]	0,7081 [0,1426; 3,5153]	-0,0089 [-0,0555; 0,0377]	0,6834
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	56 (49,1)	49 (42,6)	0,7707 [0,4588; 1,2946]	0,8685 [0,656; 1,15]	-0,0651 [-0,2027; 0,0724]	0,3545
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	20 (17,5)	16 (13,9)	0,7644 [0,3771; 1,5498]	0,7979 [0,4403; 1,4459]	-0,0363 [-0,1393; 0,0666]	0,4732
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	16 (14,0)	7 (6,1)	0,4127 [0,1669; 1,0203]	0,4506 [0,1978; 1,0267]	-0,0795 [-0,1655; 0,0066]	0,0504
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	10 (8,8)	7 (6,1)	0,688 [0,2595; 1,8235]	0,7081 [0,2877; 1,7428]	-0,0268 [-0,1035; 0,0498]	0,4624
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	19 (16,7)	11 (9,6)	0,539 [0,2471; 1,1754]	0,5846 [0,2958; 1,1556]	-0,071 [-0,1668; 0,0247]	0,1214
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	6 (5,3)	8 (7,0)	1,3199 [0,4593; 3,7925]	1,2964 [0,4827; 3,4818]	0,0169 [-0,0538; 0,0877]	0,7839
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (1,8)	2 (1,7)	0,9912 [0,1684; 5,8327]	0,9913 [0,1751; 5,6136]	-0,0002 [-0,0428; 0,0425]	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 114)	Avacopan^a (N = 115)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	11 (9,6)	6 (5,2)	0,5342 [0,1968; 1,4502]	0,5603 [0,2219; 1,415]	-0,0443 [-0,1208; 0,0322]	0,2188
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	8 (7,0)	5 (4,3)	0,6236 [0,2065; 1,8831]	0,6415 [0,2265; 1,8165]	-0,0267 [-0,0953; 0,0419]	0,4091
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	2 (1,8)	0 (0,0)	0,133 ^b [0,0083; 2,1389] ^b	0,1983 [0,0096; 4,0845]	-0,0175 [-0,0504; 0,0153]	0,2467
Abbrüche wegen UE	20 (17,5)	24 (20,9)	1,2343 [0,6422; 2,3722]	1,1848 [0,6997; 2,0061]	0,0333 [-0,0774; 0,1439]	0,6154
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

Tabelle 4-209 beschreibt in einer Gesamtschau das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit neuer AAV Diagnose.

Insgesamt erlebten 112/114 neue AAV-Patienten (98,2 %) der Prednison-Gruppe und 114/115 neue AAV-Patienten (99,1 %) der Avacopan-Gruppe ein UE. Anteilig wurde bei 72/114 neu diagnostizierten AAV-Patienten (63,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 73/115 neu diagnostizierten AAV-Patienten (63,5 %) der Avacopan-Gruppe eine mögliche Verbindung mit Avacopan/Placebo protokolliert. Prednison/Placebo stand im eventuellen Zusammenhang mit UE bei 86/114 Patienten (75,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 64/115 Patienten (56,7 %) der Avacopan-Gruppe. Hier wurden statistisch signifikant ($p = 0,002$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe beschrieben. UE, die vermutlich auf nicht-studienbegleitende Glukokortikoide zurückzuführen waren, wurden bei 65/114 Patienten (57,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 44/115 Patienten (38,3 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Auch hier wurden statistisch signifikant ($p = 0,006$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe berichtet. Glukokortikoide im Allgemeinen waren wahrscheinlich mit UE bei 93/114 neu diagnostizierten AAV-Patienten (81,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 72/115 neu diagnostizierten AAV-Patienten (62,6 %) der Avacopan-Gruppe assoziiert. Innerhalb dieser Gruppe war der Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten Avacopans mit einem p -Wert = 0,002 statistisch signifikant. UE, die in einem möglichen Zusammenhang mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid standen, wurden bei 26/114 Patienten (22,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 28/115 Patienten (24,3 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert. Darüber hinaus wurde oral verabreichtes Cyclophosphamid mit UE bei 3/114 neu diagnostizierten AAV-Patienten (2,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/115 neu diagnostizierten AAV-Patienten (5,2 %) der Avacopan-Gruppe wahrscheinlich in Verbindung gebracht. In dieser Subgruppe stand Rituximab bei 36/114 Patienten (31,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 32/115 Patienten (27,8 %) der Avacopan-Gruppe eventuell im Zusammenhang mit UE. Des Weiteren löste Azathioprin möglicherweise bei 32/114 Patienten (28,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 25/115 Patienten (21,7 %) der Avacopan-Gruppe UE aus. Mycophenolat-Mofetil wurde bei 9/114 neu diagnostizierten AAV-Patienten (7,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/115 neu diagnostizierten AAV-Patienten (4,3 %) der Avacopan-Gruppe als mögliche Ursache eines UE beschrieben.

Die Schweregrade der UE wurden in der Prednison-Gruppe bei 22/114 neu diagnostizierten AAV-Patienten (19,3 %) als mild, bei 47/114 Patienten (41,2 %) als moderat, bei 28/114 Patienten (24,6 %) als schwerwiegend und bei 12/114 Patienten (10,5 %) als lebensbedrohlich diagnostiziert. 3/114 Patienten (2,6 %) der Prednison Gruppe verstarben. In der Avacopan-Gruppe erlebten 23/115 neu diagnostizierte AAV-Patienten (20,0 %) milde, 55/115 Patienten (47,8 %) moderate, 29/115 Patienten (25,2 %) schwerwiegende und 5/115 Patienten (4,3 %) lebensbedrohliche UE. In der Avacopan-Gruppe verstarben 2/115 Patienten (1,7 %). Innerhalb der lebensbedrohlichen UE war der Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch nur knapp nicht-signifikant ($p = 0,08$).

Bei der Einteilung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) wurden insgesamt 56/114 neu diagnostizierte AAV-Patienten (49,1 %) der Prednison-Gruppe und 49/115 neu

diagnostizierte AAV-Patienten (42,6 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Bei 20/114 Patienten (17,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 16/115 Patienten (13,9 %) der Avacopan-Gruppe waren die SUE vermutlich auf Avacopan/Placebo zurückzuführen. Prednison/Placebo stand im möglichen Zusammenhang mit SUE bei 16/114 Patienten (14,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/115 Patienten (6,1 %) der Avacopan-Gruppe. Hier war der Unterschied zwischen den Gruppen mit einem p-Wert = 0,0504 nur knapp statistisch nicht-signifikant. Des Weiteren wurde eventuell eine Verbindung von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden mit SUE bei 10/114 neu diagnostizierten AAV-Patienten (8,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/115 neu diagnostizierten AAV-Patienten (6,1 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Glukokortikoide im Allgemeinen waren mögliche Ursache von SUE bei 19/114 Patienten (16,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/115 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe. 6/114 neu diagnostizierte AAV-Patienten (5,3 %) der Prednison-Gruppe und 8/115 neu diagnostizierte AAV-Patienten (7,0 %) der Avacopan-Gruppe erlitten SUE in vermutlicher Verbindung mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid. Oral verabreichtes Cyclophosphamid löste vermutlich bei 2/114 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/115 Patienten (1,7 %) der Avacopan-Gruppe SUE aus. SUE, die möglicherweise zusammenhängend mit Rituximab waren, wurden bei 11/114 Patienten (9,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/115 Patienten (5,2 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Bei 8/114 Patienten (7,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/115 Patienten (4,3 %) der Avacopan-Gruppe wurde Azathioprin als vermutliche Ursache von SUE genannt. SUE, die vermutlich durch Mycophenolat-Mofetil hervorgerufen wurden, wurden in der Subgruppe der Patienten mit neuer AAV Diagnose bei 2/114 Patienten (1,8 %) der Prednison-Gruppe assoziiert. In der Avacopan-Gruppe wurde kein Zusammenhang mit SUE und Mycophenolat-Mofetil Behandlung festgestellt.

Therapieabbrüche wegen UE wurden bei 20/114 Patienten (17,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 24/115 Patienten (20,9 %) der Avacopan-Gruppe dokumentiert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-210: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit AAV Rezidiv

	Prednison^a (N = 50)	Avacopan^a (N = 51)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	49 (98,0)	50 (98,0)	1,0202 [0,1026; 10,1439]	1,0004 [0,947; 1,0568]	0,0004 [-0,0738; 0,0745]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	31 (62,0)	27 (52,9)	0,6948 [0,3171; 1,5226]	0,8561 [0,6135; 1,1945]	-0,0906 [-0,3024; 0,1212]	0,4227
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	37 (74,0)	32 (62,7)	0,6 [0,2596; 1,387]	0,8498 [0,6523; 1,1072]	-0,1125 [-0,3123; 0,0872]	0,286
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	27 (54,0)	25 (49,0)	0,8223 [0,3793; 1,7827]	0,9093 [0,6257; 1,3213]	-0,0498 [-0,2643; 0,1647]	0,6921
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	38 (76,0)	35 (68,6)	0,6985 [0,2941; 1,6589]	0,9042 [0,7117; 1,1488]	-0,0737 [-0,2674; 0,1199]	0,5061
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	4 (8,0)	3 (5,9)	0,7457 [0,1743; 3,1906]	0,7627 [0,1993; 2,9181]	-0,0212 [-0,1401; 0,0977]	0,7152
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	1 (2,0)	2 (3,9)	1,6667 [0,212; 13,1057]	1,6343 [0,2241; 11,9162]	0,0192 [-0,0665; 0,1049]	1
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	25 (50,0)	18 (35,3)	0,5522 [0,2507; 1,2164]	0,7114 [0,451; 1,122]	-0,1471 [-0,3577; 0,0636]	0,1613
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	3 (6,0)	3 (5,9)	0,9794 [0,2111; 4,5441]	0,9806 [0,2347; 4,0969]	-0,0012 [-0,1132; 0,1108]	1
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	0 (0,0)	1 (2,0)	7,2456 ^b [0,1437; 365,2245] _b	2,9417 [0,1227; 70,5265]	0,0196 [-0,0382; 0,0775]	1
Schweregrad UE						
Mild	12 (24,0)	10 (19,6)	0,7793	0,8237	-0,0439	0,6362

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 50)	Avacopan^a (N = 51)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
			[0,3074; 1,9757]	[0,3998; 1,697]	[-0,2246; 0,1368]	
Moderat	21 (42,0)	27 (52,9)	1,5401 [0,7074; 3,3532]	1,2542 [0,8328; 1,889]	0,1094 [-0,104; 0,3228]	0,3213
Schwerwiegend	13 (26,0)	10 (19,6)	0,7028 [0,2802; 1,7626]	0,7627 [0,3761; 1,5465]	-0,0639 [-0,247; 0,1191]	0,4843
Lebensbedrohlich	2 (4,0)	3 (5,9)	1,4 [0,2633; 7,4452]	1,3728 [0,2839; 6,6377]	0,0188 [-0,0854; 0,123]	1
Tod	1 (2,0)	0 (0,0)	0,1327 ^b [0,0026; 6,6867] ^b	0,3269 [0,0136; 7,8363]	-0,02 [-0,0786; 0,0386]	0,495
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	18 (36,0)	21 (41,2)	1,2384 [0,5598; 2,7396]	1,1396 [0,7013; 1,8517]	0,0518 [-0,1576; 0,2612]	0,6839
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	5 (10,0)	4 (7,8)	0,7837 [0,2114; 2,9061]	0,8023 [0,2456; 2,621]	-0,0216 [-0,1525; 0,1094]	0,7409
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	8 (16,0)	4 (7,8)	0,4737 [0,1405; 1,5969]	0,5191 [0,1772; 1,5206]	-0,0816 [-0,227; 0,0638]	0,2343
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	2 (4,0)	3 (5,9)	1,4 [0,2633; 7,4452]	1,3728 [0,2839; 6,6377]	0,0188 [-0,0854; 0,123]	1
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	8 (16,0)	5 (9,8)	0,5914 [0,1872; 1,8685]	0,6345 [0,2334; 1,7245]	-0,062 [-0,2121; 0,0882]	0,3888
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	2 (4,0)	4 (7,8)	1,8379 [0,3722; 9,0756]	1,765 [0,3952; 7,8829]	0,0384 [-0,073; 0,1499]	0,6779
Möglicher Zusammenhang mit	0 (0,0)	1 (2,0)	7,2456 ^b	2,9417	0,0196	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 50)	Avacopan^a (N = 51)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Azathioprin			[0,1437; 365,2245] _b	[0,1227; 70,5265]	[-0,0382; 0,0775]	
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	0 (0,0)	1 (2,0)	7,2456 ^b [0,1437; 365,2245] _b	2,9417 [0,1227; 70,5265]	0,0196 [-0,0382; 0,0775]	1
Abbrüche wegen UE	8 (16)	3 (5,9)	0,3608 [0,0972; 1,3388]	0,4038 [0,1237; 1,3176]	-0,1012 [-0,2414; 0,039]	0,1217
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

Eine Gesamtschau des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit rezidivierter AAV ist in Tabelle 4-210 dargestellt.

Insgesamt traten in der Subgruppe Patienten mit einem AAV Rezidiv UE bei 49/50 Patienten (98,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 50/51 Patienten (98,0 %) der Avacopan-Gruppe auf. Eine mögliche Verbindung mit Avacopan/Placebo und UE wurde bei 31/50 Patienten (62,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 27/51 Patienten (52,9 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. 37/50 Patienten (74,0 %) der Prednison-Gruppe und 25/51 Patienten (49,0 %) der Avacopan-Gruppe litten an UE im vermutlichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo. Bei 27/50 Patienten mit einem AAV Rezidiv (54,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 25/51 Patienten mit einem AAV Rezidiv (49,0 %) der Avacopan-Gruppe waren UE eventuell mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden assoziiert. Glukokortikoide im Allgemeinen waren bei 38/50 Patienten (76,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 35/51 Patienten (68,6 %) der Avacopan-Gruppe vermutlich der Grund eines UE. Des Weiteren wurde i.v. verabreichtes Cyclophosphamid bei 4/50 Patienten (8,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/51 Patienten (5,9 %) der Avacopan-Gruppe als vermutliche Ursache identifiziert. Oral verabreichtes Cyclophosphamid stand bei 1/50 Patient (2,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/51 Patienten (3,9 %) der Avacopan-Gruppe im möglichen Zusammenhang. 25/50 rezidivierter AAV-Patienten (50,0 %) der Prednison-Gruppe und 18/51 rezidivierter AAV-Patienten (35,3 %) der Avacopan-Gruppe berichteten von UE, die eventuell durch Rituximab hervorgerufen wurden. Bei 3/50 Patienten (6,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/51 Patienten (5,9 %) der Avacopan-Gruppe wurden UE diagnostiziert, die vermutlich in Verbindung mit Azathioprin standen. UE in möglichem Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil erlebten keine Patienten mit einem AAV-Rezidiv der Prednison-Gruppe und 1/51 Patient (98,0 %) der Avacopan-Gruppe.

Die erlebten UE der Patienten mit einem AAV-Rezidiv wurden in Schweregrade eingeteilt. Bei 12/50 Patienten (24,0 %) wurden diese als mild, bei 21/50 Patienten (42,0 %) als moderat, bei 13/50 Patienten (26,0 %) als schwerwiegend und bei 2/50 Patienten (4,0 %) als lebensbedrohlich diagnostiziert. 1/50 Patient (2,0 %) verstarb in der Prednison-Gruppe. Bei Patienten der Avacopan-Gruppe wurden die Schweregrade bei 10/51 Patienten (19,6 %) als mild, bei 27/51 Patienten (52,9 %) als moderat, bei 10/51 Patienten (19,6 %) als schwerwiegend und bei 3/51 Patienten (5,9 %) als lebensbedrohlich eingestuft. In der Avacopan-Gruppe verstarb kein rezidivierter AAV-Patient.

Die gesamte Anzahl der diagnostizierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) belief sich in der Prednison-Gruppe auf 18/50 rezidivierter AAV-Patienten (36,0 %) und in der Avacopan-Gruppe auf 21/51 rezidivierter AAV-Patienten (41,2 %). Ein möglicher Zusammenhang von SUE mit Avacopan/Placebo wurde bei 5/50 Patienten mit einem AAV-Rezidiv (10,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/51 Patienten mit einem AAV-Rezidiv (7,8 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. 8/50 Patienten (16,0 %) der Prednison-Gruppe und 4/51 Patienten (7,8 %) der Avacopan-Gruppe erlebten SUE in vermutlicher Verbindung mit Prednison/Placebo. Nicht-studienbegleitende Glukokortikoide lösten vermutlich SUE bei 2/50 rezidivierter AAV-Patienten (4,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/51 rezidivierter AAV-Patienten (5,9 %) der Avacopan-Gruppe aus. Eine Verbindung mit Glukokortikoiden im Allgemeinen und SUE wurde bei 8/50 Patienten (16,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/51

Patienten (9,8 %) der Avacopan-Gruppe vermutet. Rituximab wurde bei 2/50 Patienten (4,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/51 Patienten (7,8 %) der Avacopan-Gruppe mit SUE assoziiert. Für Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil wurde in der Prednison-Gruppe kein Zusammenhang mit SUE bei AAV-Patienten mit einem Rezidiv festgestellt. In der Avacopan-Gruppe wurde jeweils 1/51 rezidivierter AAV-Patient (2,0 %) in möglicher Verbindung mit SUE identifiziert. Die Behandlung mit i.v. und oral verabreichten Cyclophosphamid löste in keinem Behandlungsarm SUE aus.

Insgesamt brachen 8/50 Patienten mit AAV-Rezidiv (16,0 %) der Prednison-Gruppe und 3/51 Patienten mit AAV-Rezidiv (5,9 %) der Avacopan-Gruppe die Therapie aufgrund von UE ab.

Zusammenfassung der Subgruppen nach AAV-Status

In der Subgruppe der Patienten mit neuer AAV Diagnose wurden statistisch signifikant weniger UE im Zusammenhang mit Prednison/Placebo, mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden und mit Glukokortikoiden im Allgemeinen unter der Behandlung mit Avacopan berichtet. In allen anderen Behandlungen war das Sicherheitsprofil zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe vergleichbar. Innerhalb der Beurteilung der Schweregrade der UE gab es numerisch weniger lebensbedrohliche UE unter der Therapie mit Avacopan als unter der Therapie mit Prednison. Dabei wurde zugunsten Avacopans nur knapp mit $p = 0,08$ eine statistische Signifikanz verfehlt. SUE wurden numerisch betrachtet ebenfalls seltener in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe gemeldet. Hier wurde mit einem knappen p -Wert = 0,0504 keine statistische Signifikanz zugunsten der Avacopan-Behandlung in möglicher Verbindung mit Prednison/Placebo erzielt (Avacopan-Gruppe 6,1 %; Prednison-Gruppe 14,0 %). Bezüglich der Therapieabbrüche der Patienten mit neuer AAV Diagnose brachen numerisch mehr Patienten in der Avacopan-Gruppe (20,9 %) als in der Prednison-Gruppe (17,5 %) die Therapie ab. Insgesamt wies die Avacopan-Gruppe statistisch signifikant und numerisch betrachtet ein besseres Sicherheitsprofil als die Prednison-Gruppe auf.

In der Subgruppe der Patienten mit einem AAV-Rezidiv wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Anzahl erlebter UE und SUE zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt. Innerhalb der beschriebenen UE wurden jedoch in der Avacopan-Gruppe numerisch weniger UE diagnostiziert als in der Prednison-Gruppe. Außer im möglichen Zusammenhang mit oral verabreichtem Cyclophosphamid und Mycophenolat-Mofetil konnte dieser Trend in allen Behandlungsgruppen beobachtet werden. Allerdings wurden mit oral verabreichtem Cyclophosphamid (Avacopan-Gruppe 3,9 %; Prednison-Gruppe 2,0 %) und mit Mycophenolat-Mofetil (Avacopan-Gruppe 2,0 %; Prednison-Gruppe 0,0 %) insgesamt von sehr wenigen UE berichtet. Hinsichtlich der Schweregrade der UE wurden numerisch weniger milde (Avacopan-Gruppe 19,6 %; Prednison-Gruppe 24,0 %) und schwerwiegende (Avacopan-Gruppe 19,6 %; Prednison-Gruppe 26,0 %) UE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe, jedoch mehr Fälle von moderaten (Avacopan-Gruppe 52,9 %; Prednison-Gruppe 42,0 %) UE diagnostiziert. Das Auftreten von SUE war insgesamt zwischen

den Behandlungsgruppen vergleichbar. Leichte numerische Vorteile der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe wurden im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo und mit Glukokortikoiden im Allgemeinen gezeigt. Therapieabbrüche wegen UE gab es ebenfalls numerisch weniger in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Insgesamt konnte somit zwar keine statistisch signifikante aber eine numerische Überlegenheit der Avacopan-Gruppe bezüglich des Sicherheitsprofils ermittelt werden.

Im Vergleich der Subgruppen nach AAV-Status war die Behandlung mit Avacopan bezüglich des Sicherheitsprofils in beiden Subgruppen der Prednison-Behandlung überlegen. Die Subgruppe der Patienten mit neuer AAV-Diagnose konnte dies mit signifikant weniger UE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe bestätigen. Innerhalb der Subgruppe mit AAV-Rezidiv waren diese Unterschiede nur numerisch festzustellen.

Subgruppen nach Krankheitsschwere der ADVOCATE-Studie**Subgruppe nach Nierenerkrankung***Unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-211: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline

	Prednison^a (N = 134)	Avacopan^a (N = 134)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	133 (99,3)	132 (98,5)	0,5955 [0,0776; 4,5728]	0,9925 [0,9676; 1,018]	-0,0075 [-0,0401; 0,0252]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	86 (64,2)	75 (56,0)	0,7115 [0,4363; 1,1601]	0,8728 [0,7179; 1,0612]	-0,0821 [-0,2064; 0,0422]	0,2122
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	103 (76,9)	72 (53,7)	0,353 [0,2093; 0,5956]	0,7005 [0,5842; 0,84]	-0,2313 [-0,3494; -0,1133]	0,0001
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	75 (56,0)	53 (39,6)	0,5173 [0,3188; 0,8395]	0,7086 [0,5485; 0,9154]	-0,1642 [-0,2896; -0,0387]	0,0101
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	110 (82,1)	81 (60,4)	0,3378 [0,1935; 0,5897]	0,7376 [0,6301; 0,8633]	-0,2164 [-0,3291; -0,1037]	0,0001
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	27 (20,1)	29 (21,6)	1,0931 [0,609; 1,9618]	1,0727 [0,6763; 1,7015]	0,0149 [-0,0899; 0,1197]	0,8807
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	4 (3,0)	6 (4,5)	1,4669 [0,4303; 5,0005]	1,4444 [0,4448; 4,6911]	0,0149 [-0,0379; 0,0677]	0,7492
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	47 (35,1)	36 (26,9)	0,6826 [0,4064; 1,1466]	0,7684 [0,5366; 1,1005]	-0,0821 [-0,1998; 0,0356]	0,1863
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	31 (23,1)	27 (20,1)	0,8405 [0,4714; 1,4987]	0,873 [0,5554; 1,3722]	-0,0299 [-0,1359; 0,0762]	0,6566
Möglicher Zusammenhang mit	9 (6,7)	5 (3,7)	0,5611	0,5789	-0,0299	0,4113

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 134)	Avacopan^a (N = 134)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Mycophenolat-Mofetil			[0,1908; 1,6496]	[0,2082; 1,6097]	[-0,0905; 0,0308]	
Schweregrad UE						
Mild	25 (18,7)	21 (15,7)	0,8134 [0,4328; 1,5289]	0,8431 [0,5004; 1,4206]	-0,0299 [-0,1275; 0,0678]	0,6273
Moderat	57 (42,5)	65 (48,5)	1,2703 [0,7861; 2,0526]	1,1391 [0,8771; 1,4795]	0,0597 [-0,0668; 0,1862]	0,3906
Schwerwiegend	35 (26,1)	38 (28,4)	1,1182 [0,6548; 1,9096]	1,0845 [0,7354; 1,5993]	0,0224 [-0,0916; 0,1364]	0,7839
Lebensbedrohlich	13 (9,7)	6 (4,5)	0,4553 [0,1729; 1,1986]	0,4815 [0,1948; 1,1898]	-0,0522 [-0,1208; 0,0164]	0,1517
Tod	3 (2,2)	2 (1,5)	0,7089 [0,1374; 3,6575]	0,7143 [0,1434; 3,5567]	-0,0075 [-0,0473; 0,0324]	1
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	65 (48,5)	61 (45,5)	0,8878 [0,5504; 1,4322]	0,9389 [0,7291; 1,2092]	-0,0299 [-0,1568; 0,0971]	0,7136
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	24 (17,9)	18 (13,4)	0,7162 [0,3711; 1,3821]	0,7551 [0,4338; 1,3145]	-0,0448 [-0,1391; 0,0496]	0,401
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	21 (15,7)	8 (6,0)	0,3547 [0,1541; 0,8164]	0,3953 [0,1854; 0,8431]	-0,097 [-0,1779; -0,0161]	0,017
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	12 (9,0)	7 (5,2)	0,5765 [0,2255; 1,4737]	0,6 [0,2506; 1,4367]	-0,0373 [-0,1061; 0,0314]	0,3414
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	24 (17,9)	12 (9,0)	0,4602 [0,2222; 0,9533]	0,5102 [0,2696; 0,9656]	-0,0896 [-0,178; -0,0011]	0,0476
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	6 (4,5)	7 (5,2)	1,1629 [0,3955; 3,4193]	1,1538 [0,4149; 3,2087]	0,0075 [-0,0514; 0,0664]	1
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (1,5)	2 (1,5)	1	1	0	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 134)	Avacopan^a (N = 134)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
			[0,1704; 5,868]	[0,1761; 5,6784]	[-0,0365; 0,0365]	
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	12 (9,0)	9 (6,7)	0,7418 [0,3078; 1,7877]	0,76 [0,3384; 1,7068]	-0,0224 [-0,0941; 0,0494]	0,6503
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	8 (6,0)	6 (4,5)	0,7528 [0,2633; 2,152]	0,7647 [0,2833; 2,0639]	-0,0149 [-0,0756; 0,0458]	0,7848
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	2 (1,5)	1 (0,7)	0,5108 ^b [0,0527; 4,953] ^b	0,6 [0,0804; 4,4784]	-0,0075 [-0,0401; 0,0252]	1
Abbrüche wegen UE	20 (14,9)	24 (17,9)	1,2384 [0,6515; 2,3539]	1,1951 [0,6994; 2,0422]	0,0299 [-0,0662; 0,1259]	0,6212
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

Tabelle 4-211 beschreibt das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline.

Die Gesamtrate der UE belief sich in der Subgruppe der Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline auf 133/134 Patienten (99,3 %) der Prednison-Gruppe und auf 132/134 Patienten (98,5 %) der Avacopan-Gruppe. Es wurde bei 86/134 Patienten (64,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 75/134 Patienten (53,7 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt, dass die UE im möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo standen. Bei 103/134 Patienten (76,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 72/134 Patienten (53,7 %) der Avacopan-Gruppe wurden die UE mit Prednison/Placebo assoziiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war hier zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,0001$). Nicht-studienbegleitende Glukokortikoide lösten vermutlich bei 75/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (56,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 53/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (39,6 %) der Avacopan-Gruppe UE aus. Auch hier wurden statistisch signifikant ($p = 0,01$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe beschrieben. Glukokortikoide im Allgemeinen standen eventuell bei 110/134 Patienten (82,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 81/134 Patienten (60,4 %) der Avacopan-Gruppe in Zusammenhang mit UE. Dabei wurden statistisch signifikant ($p = 0,0001$) weniger UE mit der Avacopan-Behandlung als mit Prednison-Behandlung erlebt. UE, die vermutlich mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid verbunden waren, wurden bei 27/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (20,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 29/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (21,6 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Oral verabreichtes Cyclophosphamid wurde bei 4/134 Patienten (3,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/134 Patienten (4,5 %) der Avacopan-Gruppe als möglicher Grund von UE dokumentiert. 47/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (35,1 %) der Prednison-Gruppe und 36/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (26,9 %) der Avacopan-Gruppe erlitten UE in vermutlichem Zusammenhang mit Rituximab. Des Weiteren wurden bei 31/134 Patienten (23,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 27/134 Patienten (20,1 %) der Avacopan-Gruppe erlebte UE mit Azathioprin verbunden. Mycophenolat-Mofetil verursachte möglicherweise bei 9/134 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/134 Patienten (3,7 %) der Avacopan-Gruppe ein UE.

Nach der Einteilung in Schweregrade litten in der Prednison-Gruppe 25/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (18,7 %) an milden, 57/134 Patienten (42,5 %) an moderaten, 35/134 Patienten (26,1 %) an schwerwiegenden und 13/134 Patienten (9,7 %) an lebensbedrohlichen UE. 3/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (2,2 %) der Prednison Gruppe verstarben. In der Avacopan-Gruppe erlebten 21/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (15,7 %) milde, 65/134 Patienten (48,5 %) moderate, 38/134 Patienten (28,4 %) schwerwiegende und 6/134 Patienten (4,5 %) lebensbedrohliche UE. In der Avacopan-Gruppe verstarben 2/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (1,5 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden insgesamt bei 65/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (48,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 61/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (45,5 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Davon standen

vermutlich SUE bei 24/134 Patienten (17,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 18/134 Patienten (13,4 %) der Avacopan-Gruppe in Verbindung mit Avacopan/Placebo. Prednison/Placebo rief wahrscheinlich bei 21/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (15,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 8/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (6,0 %) der Avacopan-Gruppe ein SUE hervor. Hier war der Behandlungsunterschied statistisch signifikant ($p = 0,01$). Ein möglicher Zusammenhang von SUE mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden wurde bei 12/134 Patienten (9,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/134 Patienten (5,2 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. Glukokortikoide im Allgemeinen waren bei 24/134 Patienten (17,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 12/134 Patienten (9,0 %) der Avacopan-Gruppe ein vermutlicher Grund eines SUE, wobei der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant war ($p = 0,0476$). In der Subgruppe der Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline erlebten 6/134 Patienten (4,5 %) der Prednison-Gruppe und 7/134 Patienten (5,2 %) der Avacopan-Gruppe SUE, die vermutlich auf i.v. verabreichtes Cyclophosphamid zurückgeführt wurden. SUE, die wahrscheinlich durch oral verabreichtes Cyclophosphamid hervorgerufen worden waren, erlitten in beiden Behandlungsarmen jeweils 2/134 Patienten (1,5 %). Rituximab wurde eventuell in Verbindung mit SUE bei 12/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (9,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (6,7 %) der Avacopan-Gruppe gebracht. Mit der Vergabe von Azathioprin wurden SUE bei 8/134 Patienten (6,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/134 Patienten (4,5 %) Avacopan-Gruppe assoziiert. Mycophenolat-Mofetil hat vermutlich UE bei 2/134 Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (1,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/134 Patient mit Nierenerkrankung zur Baseline (0,7 %) der Avacopan-Gruppe verursacht.

Insgesamt gab es bei den Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline 20/134 Patienten (14,9 %) der Prednison-Gruppe und 24/134 Patienten (17,9 %) der Avacopan-Gruppe, die ihre Behandlung wegen eines UE abgebrochen hatten.

Tabelle 4-212: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline

	Prednison^a (N = 30)	Avacopan^a (N = 32)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	28 (93,3)	32 (100,0)	5,7018 [0,2626; 123,7811]	1,0702 [0,9741; 1,1757]	0,0667 [-0,0549; 0,1882]	0,23
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	17 (56,7)	25 (78,1)	2,6229 [0,8905; 7,7253]	1,3675 [0,9589; 1,9502]	0,2146 [-0,0457; 0,4748]	0,1034
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	20 (66,7)	24 (75,0)	1,4763 [0,5024; 4,3384]	1,1216 [0,8175; 1,5388]	0,0833 [-0,1747; 0,3414]	0,5788
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	17 (56,7)	16 (50,0)	0,7714 [0,2882; 2,0652]	0,8848 [0,5607; 1,3964]	-0,0667 [-0,3469; 0,2135]	0,6209
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	21 (70,0)	26 (81,3)	1,8014 [0,5713; 5,6806]	1,1567 [0,8725; 1,5334]	0,1125 [-0,1323; 0,3573]	0,3792
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	3 (10,0)	2 (6,3)	0,644 [0,1173; 3,5355]	0,6703 [0,1429; 3,1455]	-0,0375 [-0,206; 0,131]	0,6666
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	0 (0,0)	2 (6,3)	7,1692 ^b [0,4376; 117,4553] ^b	4,6923 [0,2346; 93,8609]	0,0625 [-0,0537; 0,1787]	0,4923
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	14 (46,7)	14 (43,8)	0,8919 [0,3331; 2,3884]	0,9385 [0,5499; 1,6016]	-0,0292 [-0,3093; 0,2509]	1
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	4 (13,3)	1 (3,1)	0,2804 [0,0412; 1,9103]	0,3128 [0,0527; 1,8561]	-0,1021 [-0,2701; 0,066]	0,1887
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	0 (0,0)	1 (3,1)	6,9414 ^b [0,1375; 350,538] ^b	2,8154 [0,1192; 66,5089]	0,0313 [-0,0613; 0,1238]	1
Schweregrad UE						
Mild	9 (30,0)	12 (37,5)	1,38 [0,4887; 3,897]	1,2348 [0,6232; 2,4466]	0,075 [-0,1919; 0,3419]	0,5981

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 30)	Avacopan^a (N = 32)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Moderat	11 (36,7)	17 (53,1)	1,9144 [0,7049; 5,1998]	1,4281 [0,8188; 2,4907]	0,1646 [-0,1119; 0,4411]	0,2134
Schwerwiegend	6 (20,0)	1 (3,1)	0,1795 [0,0282; 1,144]	0,2166 [0,0394; 1,1917]	-0,1688 [-0,3564; 0,0189]	0,0496
Lebensbedrohlich	1 (3,3)	2 (6,3)	1,612 [0,2001; 12,9883]	1,5641 [0,2197; 11,1375]	0,0292 [-0,1088; 0,1671]	1
Tod	1 (3,3)	0 (0,0)	0,1266 ^b [0,0025; 6,3936] ^b	0,3128 [0,0132; 7,3899]	-0,0333 [-0,1299; 0,0632]	0,4839
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	9 (30,0)	9 (28,1)	0,9149 [0,3129; 2,6747]	0,9385 [0,4427; 1,9895]	-0,0188 [-0,2772; 0,2397]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	1 (3,3)	2 (6,3)	1,612 [0,2001; 12,9883]	1,5641 [0,2197; 11,1375]	0,0292 [-0,1088; 0,1671]	1
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	3 (10,0)	3 (9,4)	0,9322 [0,1939; 4,481]	0,9385 [0,2322; 3,7934]	-0,0063 [-0,1859; 0,1734]	1
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	0 (0,0)	3 (9,4)	7,4126 ^b [0,7414; 74,1127] ^b	6,5692 [0,3537; 122,0092]	0,0938 [-0,0395; 0,227]	0,2385
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	3 (10,0)	4 (12,5)	1,2406 [0,2791; 5,515]	1,2066 [0,3267; 4,4564]	0,025 [-0,1643; 0,2143]	1
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	0 (0,0)	1 (3,1)	6,9414 ^b [0,1375; 350,538] ^b	2,8154 [0,1192; 66,5089]	0,0313 [-0,0613; 0,1238]	1
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (3,3)	1 (3,1)	0,9365 [0,0922; 9,5126]	0,9385 [0,1031; 8,5426]	-0,0021 [-0,1225; 0,1183]	1
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 30)	Avacopan^a (N = 32)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Abbrüche wegen UE	8 (26,7)	3 (9,4)	0,3141 [0,0806; 1,224]	0,3864 [0,1233; 1,2113]	-0,1729 [-0,3929; 0,0471]	0,1011
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

Die Tabelle 4-212 stellt in einer Gesamtschau das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline dar.

Insgesamt wurden UE bei 28/30 Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline (93,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 32/32 Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline (100,0%) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Davon erlebten 17/30 Patienten (56,7 %) der Prednison-Gruppe und 25/32 Patienten (78,1 %) der Avacopan-Gruppe vermutlich ein UE in Verbindung mit Avacopan/Placebo. Prednison/Placebo löste möglicherweise bei 20/30 Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline (66,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 24/32 Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline (75,0 %) der Avacopan-Gruppe ein UE aus. Bei 17/30 Patienten (56,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 16/32 Patienten (50,0 %) der Avacopan-Gruppe wurde eventuell ein Zusammenhang des erlittenen UE mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden beschrieben. Ebenso wurden UE bei 21/30 Patienten (70,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 26/32 Patienten (81,3 %) der Avacopan-Gruppe berichtet, die vermutlich durch Glukokortikoide im Allgemeinen induziert wurden. I.v. verabreichtes Cyclophosphamid wurde bei 3/30 Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline (10,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/32 Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline (6,3 %) der Avacopan-Gruppe als möglicher Grund eines UE dokumentiert. Oral verabreichtes Cyclophosphamid rief vermutlich bei keinem Patienten der Prednison-Gruppe und bei 2/32 Patienten (6,3 %) der Avacopan-Gruppe ein UE hervor. In der Prednison-Gruppe wurde bei 14/30 Patienten (46,7 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 14/32 Patienten (43,8 %) ein UE in vermutlicher Verbindung mit Rituximab diagnostiziert. Ein möglicher Zusammenhang mit erlebten UE und Azathioprin wurde bei 4/30 Patienten (13,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/32 Patient (3,1 %) der Avacopan-Gruppe gezeigt. Mycophenolat-Mofetil löste wahrscheinlich bei keinem Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline ein UE aus.

In der Prednison-Gruppe erlebten die Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline nach Schweregrad 9/30 Patienten (30,0 %) milde, 11/30 Patienten (36,7 %) moderate, 6/30 Patienten (20,0 %) schwerwiegende und 1/30 Patient (3,3 %) lebensbedrohliche UE. In der Prednison-Gruppe verstarb 1/30 Patient ohne Nierenerkrankung zur Baseline (3,3 %). In der Avacopan-Gruppe wurden die UE der Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline wie folgt eingestuft: bei 12/32 Patienten (37,5 %) als mild, bei 17/32 Patienten (53,1 %) als moderat, bei 1/32 Patient (3,1 %) als schwerwiegend und bei 2/32 Patienten (6,3 %) als lebensbedrohlich. In der Avacopan-Gruppe verstarb kein Patient ohne Nierenerkrankung zur Baseline. Insgesamt wurden in der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,05$) weniger schwerwiegende UE beschrieben als in der Prednison-Gruppe.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Subgruppe der Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline insgesamt bei 9/30 Patienten (30,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/32 Patienten (28,1%) der Avacopan-Gruppe auf. Festgestellt wurden bei 1/30 Patient (3,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/32 Patienten (6,3 %) der Avacopan-Gruppe SUE, die in möglicher Verbindung mit Avacopan/Placebo standen. Prednison/Placebo löste vermutlich bei 3/30 Patienten (10,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/32 Patienten (9,4 %) der Avacopan-Gruppe ein SUE aus. In der Prednison-Gruppe wurde wahrscheinlich durch nicht-

studienbegleitende Glukokortikoid kein SUE induziert, während in der Avacopan-Gruppe ein SUE bei 1/34 Patienten (3,1 %) gemeldet wurde. Glukokortikoide im Allgemeinen waren vermutlich mit SUE bei 3/30 Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline (10,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/32 Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline (12,5%) der Avacopan-Gruppe assoziiert. An SUE, die wahrscheinlich durch i.v. verabreichtes Cyclophosphamid hervorgerufen wurden, litt kein Patient der Prednison-Gruppe und 1/32 Patient (3,1) der Avacopan-Gruppe. Rituximab wurde als mögliche Ursache von SUE jeweils bei 1/30 Patient (3,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/32 Patient (3,1 %) der Avacopan-Gruppe identifiziert. Es wurde kein Zusammenhang mit oral verabreichtem Cyclophosphamid, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil in beiden Behandlungsarmen bei Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline vermutet.

Insgesamt wurde bei den Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline bei 8/30 Patienten (26,7 %) der Prednison-Gruppe und 3/32 Patienten (9,4 %) der Avacopan-Gruppe die Behandlung aufgrund von UE abgebrochen.

Zusammenfassung der Subgruppen nach Nierenerkrankung

In der Subgruppe der Patienten mit Nierenerkrankungen zur Baseline wurden innerhalb der verschiedenen Behandlungen statistisch signifikant weniger UE im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo ($p = 0,0001$), nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden ($p = 0,01$) und Glukokortikoiden im Allgemeinen ($p = 0,0001$) in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe beschrieben. Einen numerischen Vorteil der Avacopan-Gruppe bezüglich der prozentualen Anzahl der erlebten UE konnte in eventueller Verbindung mit Avacopan/Placebo, Rituximab und Mycophenolat-Mofetil festgestellt werden. In allen anderen Behandlungen war die Anzahl der UE innerhalb der Behandlungsarme vergleichbar. Bezüglich der Schweregrade der UE konnten ebenfalls bei den Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline weder statistisch signifikante noch numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gezeigt werden. Allerdings wurden in der Avacopan-Gruppe (4,5 %) seltener lebensbedrohliche UE gemeldet als in der Prednison-Gruppe (9,7 %). Des Weiteren gab es statistisch signifikant weniger erlebte SUE bei Patienten mit Nierenerkrankungen zur Baseline, die vermutlich auf Prednison/Placebo ($p = 0,01$) und Glukokortikoide im Allgemeinen ($p = 0,0476$) zurückgeführt wurden. Des Weiteren konnte ein numerischer Vorteil der Avacopan-Gruppe in kausaler Verbindung mit Avacopan/Placebo (Avacopan-Gruppe 13,4 %; Prednison-Gruppe 17,9 %) und nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden (Avacopan-Gruppe 5,2 %; Prednison-Gruppe 9,0 %) gezeigt werden. In allen anderen Behandlungsgruppen war das Sicherheitsprofil zwischen der Avacopan- und Prednison-Gruppe vergleichbar. In der Avacopan-Gruppe (17,9 %) wurde im Vergleich zur Prednison-Gruppe (14,9 %) die Therapie aufgrund von UE seltener abgebrochen.

Die Patienten ohne Nierenerkrankungen zur Baseline erlitten numerisch mehr UE in möglicher Verbindung mit Avacopan/Placebo (Avacopan-Gruppe 78,1 %; Prednison-Gruppe 56,7 %), Prednison/Placebo (Avacopan-Gruppe 75,0 %; Prednison-Gruppe 66,7 %) und

Glukokortikoiden im Allgemeinen (Avacopan-Gruppe 81,3 %; Prednison-Gruppe 70,0 %) in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe. In allen weiteren Behandlungsgruppen war das Sicherheitsprofil vergleichbar. Hinsichtlich der Schweregrade der UE wurden zwar numerisch mehr moderate UE in der Avacopan-Gruppe erlebt, jedoch statistisch signifikant ($p = 0,0496$) weniger schwerwiegende UE im Vergleich zur Prednison-Gruppe. SUE wurden insgesamt in beiden Behandlungsgruppen wenig berichtet (Avacopan-Gruppe 28,1 %; Prednison-Gruppe 30,0 %). Das Sicherheitsprofil war innerhalb der SUE zwischen den Gruppen vergleichbar. Bezüglich der Behandlungsabbrüche wegen UE wurden numerisch deutlich weniger Behandlungen innerhalb der Avacopan-Gruppe (9,4 %) abgebrochen im Vergleich zur Prednison-Gruppe (26,7 %). Bei den Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Vorteil der Avacopan-Gruppe bezüglich erlebter UE und SUE festgestellt werden.

Im Vergleich der Subgruppen nach Nierenerkrankung war das Sicherheitsprofil der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe bei den Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline besser als bei den Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline.

Allgemeine Subgruppen der ADVOCATE-Studie**Subgruppen nach Geschlecht***Unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-213: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Männliche Patienten

	Prednison^a (N = 88)	Avacopan^a (N = 98)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	87 (98,9)	97 (99,0)	1,1143 [0,1138; 10,9104]	1,0012 [0,9716; 1,0316]	0,0012 [-0,0394; 0,0417]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	52 (59,1)	57 (58,2)	0,9633 [0,5387; 1,7225]	0,984 [0,7741; 1,2509]	-0,0093 [-0,1618; 0,1432]	1
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	65 (73,9)	57 (58,2)	0,4971 [0,268; 0,9219]	0,7887 [0,6409; 0,9706]	-0,157 [-0,3018; -0,0122]	0,0304
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	49 (55,7)	42 (42,9)	0,6003 [0,337; 1,0691]	0,7714 [0,5758; 1,0336]	-0,1282 [-0,2818; 0,0253]	0,1059
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	71 (80,7)	64 (65,3)	0,4576 [0,235; 0,8911]	0,8105 [0,6799; 0,9662]	-0,1538 [-0,2898; -0,0177]	0,0216
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	19 (21,6)	19 (19,4)	0,8742 [0,4318; 1,77]	0,8985 [0,5141; 1,5701]	-0,022 [-0,1491; 0,105]	0,7198
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	3 (3,4)	5 (5,1)	1,437 [0,3645; 5,6656]	1,4119 [0,3813; 5,2277]	0,0169 [-0,0516; 0,0855]	0,7238
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	26 (29,5)	25 (25,5)	0,8183 [0,4315; 1,5515]	0,8646 [0,5448; 1,3719]	-0,0404 [-0,1797; 0,099]	0,622
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	22 (25,0)	17 (17,3)	0,6346 [0,314; 1,2827]	0,6988 [0,4012; 1,2171]	-0,0765 [-0,2048; 0,0517]	0,2122
Möglicher Zusammenhang mit	6 (6,8)	5 (5,1)	0,7466	0,7602	-0,0172	0,7586

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 88)	Avacopan^a (N = 98)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Mycophenolat-Mofetil			[0,2309; 2,414]	[0,2534; 2,2808]	[-0,0963; 0,062]	
Schweregrad UE						
Mild	18 (20,5)	22 (22,4)	1,1208 [0,5594; 2,2459]	1,0927 [0,6342; 1,8827]	0,0199 [-0,1089; 0,1487]	0,8584
Moderat	36 (40,9)	46 (46,9)	1,274 [0,7147; 2,271]	1,1446 [0,8273; 1,5838]	0,0603 [-0,093; 0,2136]	0,4606
Schwerwiegend	24 (27,3)	25 (25,5)	0,9134 [0,478; 1,7452]	0,9351 [0,5819; 1,5028]	-0,0176 [-0,1553; 0,1201]	0,8679
Lebensbedrohlich	6 (6,8)	3 (3,1)	0,4652 [0,1227; 1,7631]	0,4838 [0,1362; 1,7181]	-0,0376 [-0,1111; 0,036]	0,3114
Tod	3 (3,4)	1 (1,0)	0,3758 [0,0543; 2,6013]	0,3851 [0,0581; 2,5516]	-0,0239 [-0,0775; 0,0297]	0,3459
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	43 (48,9)	43 (43,9)	0,8198 [0,4615; 1,4565]	0,8985 [0,661; 1,2213]	-0,0499 [-0,204; 0,1043]	0,5565
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	14 (15,9)	9 (9,2)	0,5454 [0,2276; 1,3069]	0,5887 [0,2736; 1,2664]	-0,0673 [-0,1735; 0,039]	0,1859
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	11 (12,5)	7 (7,1)	0,5524 [0,2097; 1,4548]	0,586 [0,2445; 1,4042]	-0,0536 [-0,1502; 0,0431]	0,3206
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	4 (4,5)	6 (6,1)	1,3195 [0,3828; 4,5488]	1,2978 [0,4039; 4,1696]	0,0158 [-0,0594; 0,091]	0,7508
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	13 (14,8)	11 (11,2)	0,735 [0,3159; 1,7105]	0,7654 [0,368; 1,5918]	-0,0355 [-0,1432; 0,0723]	0,5163
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	5 (5,7)	4 (4,1)	0,7229 [0,201; 2,6005]	0,7351 [0,2187; 2,4709]	-0,016 [-0,089; 0,057]	0,7375
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (2,3)	1 (1,0)	0,5323	0,5391	-0,0125	0,6036

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 88)	Avacopan^a (N = 98)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
			[0,0689; 4,1136]	[0,0727; 3,9984]	[-0,0603; 0,0352]	
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	5 (5,7)	6 (6,1)	1,0668 [0,33; 3,4492]	1,0618 [0,3539; 3,1856]	0,0044 [-0,0741; 0,083]	1
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	6 (6,8)	4 (4,1)	0,6044 [0,1753; 2,0837]	0,622 [0,1936; 1,9985]	-0,0274 [-0,1038; 0,0491]	0,5209
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	1 (1,1)	1 (1,0)	0,8974 [0,0917; 8,7871]	0,8985 [0,0952; 8,4811]	-0,0012 [-0,0417; 0,0394]	1
Abbrüche wegen UE	14 (15,9)	10 (10,2)	0,6096 [0,26; 1,4289]	0,6506 [0,3103; 1,3644]	-0,0571 [-0,165; 0,0509]	0,2786
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

In der Tabelle 4-213 ist in einer Gesamtschau das Auftreten aller unerwünschten Ereignisse (UE) bei männlichen Patienten der ADVOCATE- Studie dargestellt.

Während der Behandlung traten bei insgesamt bei 87/88 männlichen Patienten (98,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 97/98 männliche Patienten (99,0 %) der Avacopan-Gruppe UE auf. Davon wurde bei 52/88 männlichen Patienten (59,1 %) der Prednison-Gruppe und 57/98 männlichen Patienten (58,2 %) der Avacopan-Gruppe ein möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo berichtet. Darüber hinaus wurden bei 65/88 Patienten (74,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 57/98 Patienten (58,2 %) der Avacopan-Gruppe ein Zusammenhang zu Prednison/Placebo vermutet. Dieser Behandlungsunterschied war statistisch signifikant ($p = 0,03$). Nicht-studienbegleitende Glukokortikoide riefen vermutlich bei 49/88 Patienten (55,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 42/98 Patienten (42,9 %) der Avacopan-Gruppe UE hervor. Glukokortikoide im Allgemeinen standen wahrscheinlich bei 71/88 männlichen Patienten (80,7 %) der Prednison-Gruppe und 64/98 männlichen Patienten (65,3 %) der Avacopan-Gruppe mit einem UE im Zusammenhang. Auch hier war der Unterschied zugunsten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,02$). Intravenös verabreichtes Cyclophosphamid löste bei 19/88 Patienten (21,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 19/98 Patienten (19,4 %) der Avacopan-Gruppe möglicherweise ein UE aus, oral verabreichtes Cyclophosphamid hingegen bei 3/88 Patienten (3,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 19/98 Patienten (19,4 %) der Avacopan-Gruppe. 26/88 männliche Patienten (29,5 %) der Prednison-Gruppe und 25/98 männliche Patienten (25,5 %) der Avacopan-Gruppe erlebten ein UE, welches vermutlich durch Rituximab ausgelöst worden war. Auf Azathioprin wurde bei 22/88 männlichen Patienten (25,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 17/98 männlichen Patienten (17,3 %) der Avacopan-Gruppe vermutlich ein UE zurückgeführt. Des Weiteren wurde bei 6/88 männlichen Patienten (6,8 %) der Prednison-Gruppe und 5/98 männlichen Patienten (5,1 %) der Avacopan-Gruppe ein möglicher Zusammenhang eines UE mit Mycophenolat-Mofetil festgestellt.

In der Prednison-Gruppe wurden die erlebten UE bei 18/88 männlichen Patienten (20,5 %) als mild, bei 36/88 Patienten (40,9 %) als moderat, bei 24/88 Patienten (27,8 %) als schwerwiegend und bei 6/88 Patienten (6,8 %) als lebensbedrohlich eingestuft. 3/88 der männlichen Patienten (3,4 %) verstarben. In der Avacopan-Gruppe erlitten 22/98 männliche Patienten (22,4 %) ein mildes, 46/98 Patienten (46,9 %) ein moderates, 25/98 Patienten (25,5 %) ein schwerwiegendes und 3/98 Patienten (3,1 %) ein lebensbedrohliches UE. In dieser Gruppe verstarb 1/98 männlicher Patient (1,0 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Prednison-Gruppe insgesamt bei 43/88 männlichen Patienten (48,9 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 43/98 männlichen Patienten (43,9 %) auf. Davon wurde bei 14/88 männlichen Patienten (15,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/98 männlichen Patienten (9,2 %) der Avacopan-Gruppe ein möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo festgestellt. Für 11/88 Patienten (12,5 %) der Prednison-Gruppe und 7/98 Patienten (7,1 %) der Avacopan-Gruppe wurden SUE beschrieben, die vermutlich in Verbindung mit Prednison/Placebo standen. Nicht-studienbegleitende Glukokortikoide lösten eventuell bei 4/88 Patienten (4,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/98

Patienten (6,1 %) der Avacopan-Gruppe SUE aus. Mögliche SUE in Verbindung mit Glukokortikoiden im Allgemeinen erlitten 13/88 männliche Patienten (14,8 %) der Prednison-Gruppe und 11/98 männliche Patienten (11,2 %) der Avacopan-Gruppe. I.v. verabreichtes Cyclophosphamid war bei 5/88 männlichen Patienten (5,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/98 männlichen Patienten (4,1 %) der Avacopan-Gruppe ein möglicher Grund eines SUE, während oral verabreichtes Cyclophosphamid vermutlich bei 2/88 Patienten (2,3 %) der Prednison-Gruppe und 1/98 Patient (1,0 %) der Avacopan-Gruppe im Zusammenhang stand. 5/88 männliche Patienten (5,7 %) der Prednison-Gruppe und 6/98 männliche Patienten (6,1 %) der Avacopan-Gruppe erlitten SUE, die wahrscheinlich durch Rituximab hervorgerufen wurden. Des Weiteren wurde von SUE berichtet, die bei 6/88 männlichen Patienten (6,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/98 Patienten (4,1 %) der Avacopan-Gruppe möglicherweise in Verbindung mit Azathioprin standen. SUE von jeweils 1/88 Patient (1,1 %) der Prednison-Gruppe und 1/98 Patient (1,0 %) der Avacopan-Gruppe konnten vermutlich auf Mycophenolat-Mofetil zurückgeführt werden.

Bei den männlichen Patienten wurde die Behandlung insgesamt bei 14/88 Patienten (15,9 %) der Prednison-Gruppe und 10/98 Patienten (10,2 %) der Avacopan-Gruppe aufgrund von UE abgebrochen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-214: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Weibliche Patienten

	Prednison^a (N = 76)	Avacopan^a (N = 68)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	74 (97,4)	67 (98,5)	1,5101 [0,1942; 11,7402]	1,0119 [0,9657; 1,0602]	0,0116 [-0,0483; 0,0715]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	51 (67,1)	43 (63,2)	0,8447 [0,4274; 1,6695]	0,9433 [0,7436; 1,1967]	-0,0387 [-0,2085; 0,1311]	0,7262
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	58 (76,3)	39 (57,4)	0,4234 [0,2087; 0,8593]	0,7541 [0,5944; 0,9567]	-0,1896 [-0,3551; -0,0242]	0,0205
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	43 (56,6)	27 (39,7)	0,5103 [0,2638; 0,9871]	0,706 [0,4981; 1,0007]	-0,1687 [-0,3437; 0,0063]	0,0471
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	60 (78,9)	43 (63,2)	0,4652 [0,2238; 0,967]	0,803 [0,6487; 0,9939]	-0,1571 [-0,3178; 0,0036]	0,0431
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	11 (14,5)	12 (17,6)	1,2601 [0,5246; 3,0269]	1,2139 [0,5841; 2,5227]	0,0317 [-0,1025; 0,1659]	0,6533
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	1 (1,3)	3 (4,4)	2,6896 [0,3861; 18,7376]	2,6058 [0,3957; 17,1585]	0,031 [-0,0381; 0,1]	0,3438
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	35 (46,1)	25 (36,8)	0,6853 [0,3531; 1,33]	0,8022 [0,5428; 1,1855]	-0,0929 [-0,2671; 0,0813]	0,3105
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	13 (17,1)	11 (16,2)	0,9407 [0,3966; 2,2313]	0,9513 [0,465; 1,9462]	-0,0093 [-0,145; 0,1264]	1
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	3 (3,9)	1 (1,5)	0,4667 [0,067; 3,2509]	0,4786 [0,0727; 3,1516]	-0,0248 [-0,091; 0,0415]	0,6221
Schweregrad UE						
Mild	16 (21,1)	11 (16,2)	0,7333 [0,3182; 1,6901]	0,7784 [0,3949; 1,5343]	-0,0488 [-0,1894; 0,0919]	0,5244

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 76)	Avacopan^a (N = 68)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Moderat	32 (42,1)	36 (52,9)	1,5378 [0,7994; 2,958]	1,2542 [0,8907; 1,7661]	0,1084 [-0,068; 0,2848]	0,2421
Schwerwiegend	17 (22,4)	14 (20,6)	0,9046 [0,4117; 1,9873]	0,9253 [0,5003; 1,7114]	-0,0178 [-0,1659; 0,1303]	0,8412
Lebensbedrohlich	8 (10,5)	5 (7,4)	0,698 [0,2265; 2,1513]	0,7226 [0,2601; 2,0076]	-0,0317 [-0,1384; 0,075]	0,5711
Tod	1 (1,3)	1 (1,5)	1,1185 [0,1136; 11,0107]	1,1168 [0,1189; 10,4858]	0,0015 [-0,0508; 0,0539]	1
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	31 (40,8)	27 (39,7)	0,9572 [0,4936; 1,8562]	0,975 [0,6574; 1,446]	-0,0108 [-0,1852; 0,1635]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	11 (14,5)	11 (16,2)	1,1391 [0,4674; 2,7762]	1,1168 [0,5278; 2,3631]	0,017 [-0,1149; 0,1489]	0,8196
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	13 (17,1)	4 (5,9)	0,3282 [0,1069; 1,0075]	0,3723 [0,1348; 1,0281]	-0,1122 [-0,2276; 0,0032]	0,0418
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	8 (10,5)	4 (5,9)	0,5622 [0,1707; 1,8521]	0,5912 [0,1978; 1,7675]	-0,0464 [-0,1492; 0,0563]	0,3763
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	14 (18,4)	5 (7,4)	0,3733 [0,1317; 1,0581]	0,4236 [0,1678; 1,0691]	-0,1107 [-0,2316; 0,0102]	0,0823
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	1 (1,3)	4 (5,9)	3,5116 [0,5372; 22,9564]	3,3504 [0,5435; 20,6549]	0,0457 [-0,0298; 0,1211]	0,1888
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (1,5)	8,3116 ^b [0,1639; 421,4235] ^b	3,3504 [0,1388; 80,885]	0,0147 [-0,0278; 0,0572]	0,4722
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	8 (10,5)	4 (5,9)	0,5622 [0,1707; 1,8521]	0,5912 [0,1978; 1,7675]	-0,0464 [-0,1492; 0,0563]	0,3763
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	2 (2,6)	2 (2,9)	1,1203	1,1168	0,0031	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 76)	Avacopan^a (N = 68)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
			[0,1882; 6,6696]	[0,1995; 6,2521]	[-0,0648; 0,071]	
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	1 (1,3)	0 (0,0)	0,1504 ^b [0,003; 7,6236] ^b	0,3723 [0,0154; 8,9872]	-0,0132 [-0,0527; 0,0264]	1
Abbrüche wegen UE	14 (18,4)	17 (25)	1,4647 [0,6663; 3,2199]	1,3478 [0,7287; 2,4929]	0,0658 [-0,083; 0,2146]	0,4176
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

In der Tabelle 4-214 ist das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) bei weiblichen Patienten in der ADVOCATE-Studie als Gesamtschau dargestellt.

Insgesamt traten bei 74/76 weiblichen Patienten (97,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 67/68 weiblichen Patienten (98,5 %) der Avacopan-Gruppe UE auf. Bei der Prednison-Gruppe wurde bei 51/76 Patienten (67,1 %) und bei der Avacopan-Gruppe bei 43/68 Patienten (63,2 %) ein möglicher Zusammenhang zwischen UE und Avacopan/Placebo berichtet. 58/76 weibliche Patienten (76,3 %) der Prednison-Gruppe und 39/68 weibliche Patienten (57,4 %) der Avacopan-Gruppe erlebten ein UE, das möglicherweise mit der Vergabe von Prednison/Placebo zusammenhing. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war hier statistisch signifikant ($p = 0,02$). Nicht-studienbegleitende Glukokortikoide lösten bei 43/76 Patienten (56,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 27/68 Patienten (39,7 %) der Avacopan-Gruppe vermutlich ein UE aus. Auch hier wurden statistisch signifikant ($p = 0,0471$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe diagnostiziert. Bei 60/76 weiblichen Patienten (78,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 43/68 weiblichen Patienten (63,2 %) der Avacopan-Gruppe wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen UE und Glukokortikoiden im Allgemeinen festgestellt. Der Behandlungsunterschied war zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,04$). I.v. verabreichtes Cyclophosphamid verursachte vermutlich bei 11/76 Patienten (14,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 12/68 Patienten (17,6 %) der Avacopan-Gruppe ein UE. UE, die wahrscheinlich durch oral verabreichtes Cyclophosphamid ausgelöst wurden, berichteten 1/76 Patient (1,3 %) der Prednison-Gruppe und 3/68 Patienten (4,4 %) der Avacopan-Gruppe. 35/76 weibliche Patienten (46,1 %) der Prednison-Gruppe und 25/68 weibliche Patienten (36,8 %) der Avacopan-Gruppe erlitten UE, bei denen ein möglicher Zusammenhang mit Rituximab bestand. Bei Azathioprin war dies bei 13/76 Patienten (17,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/68 Patienten (16,2 %) der Avacopan-Gruppe der Fall. Bei 3/76 weiblichen Patienten (3,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/68 weiblichen Patient (1,5 %) der Avacopan-Gruppe wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen UE und Mycophenolat-Mofetil gemeldet.

Hinsichtlich des Schweregrades der UE ist in der Prednison-Gruppe festzustellen, dass 16/76 weibliche Patienten (21,1 %) milde UE erlebten. Moderate UE wurden bei 32/76 Patienten (42,1 %) protokolliert. 17/76 Patienten (22,4 %) erlebten UE, die als schwerwiegend eingestuft wurden. UE, die als lebensbedrohlich gelten, wurden bei 8/76 Patienten (10,5 %) festgestellt. 1/76 weiblicher Patient (1,3 %) der Prednison-Gruppe verstarb an UE. In der Avacopan-Gruppe lagen bei 11/68 weiblichen Patienten (16,2 %) milde UE vor. 36/68 Patienten (52,9 %) erlebten als moderat eingestufte UE. Bei 14/68 Patienten (20,6 %) wurden schwerwiegende UE beobachtet. Lebensbedrohliche UE wurden bei 5/68 Patienten (7,4 %) berichtet. UE, die zum Tod führten, lag bei 1/68 weiblichen Patienten (1,5 %) der Avacopan-Gruppe vor.

Die insgesamt berichtete Anzahl an weiblichen Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) lag in der Prednison-Gruppe bei 31/76 weiblichen Patienten (40,8 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 27/68 weiblichen Patienten (39,7 %). Davon wurde bei 11/76 Patienten (14,5 %) der Prednison-Gruppe und 11/68 Patienten (16,2 %) der Avacopan-Gruppe ein möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo zugrunde gelegt. Bei 13/76 weiblichen

Patienten (17,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/68 weiblichen Patienten (5,9 %) der Avacopan-Gruppe lagen SUE vor, die möglicherweise mit Prednison/Placebo zusammenhängen. Der Unterschied zwischen der Avacopan- und Prednison-Gruppe war hier statistisch signifikant ($p = 0,04$). 8/76 Patienten (10,5 %) der Prednison-Gruppe und 4/68 Patienten (5,9 %) der Avacopan-Gruppe erlitten SUE, die möglicherweise auf nicht-studienbegleitende Glukokortikoiden zurückgeführt wurden. Bei 14/76 weiblichen Patienten (18,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/68 weiblichen Patienten (7,4 %) der Avacopan-Gruppe wurde ein eventueller Zusammenhang von Glukokortikoiden im Allgemeinen und SUE festgestellt. Hier wurde knapp ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Avacopan-Behandlung mit einem p -Wert von 0,08 verfehlt. Für i.v. verabreichtes Cyclophosphamid lag ein solcher Zusammenhang bei 1/76 Patient (1,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/68 Patienten (5,9 %) der Avacopan-Gruppe vor. Die Vergabe von oralem Cyclophosphamid hingegen löste kein SUE in der Prednison-Gruppe aus und vermutlich bei 1/68 Patienten (1,5 %) in der Avacopan-Gruppe. Ein möglicher Zusammenhang zwischen SUE und Rituximab wurde bei 8/76 weiblichen Patienten (10,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/68 weiblichen Patienten (5,9 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Azathioprin rief möglicherweise bei 2/76 Patienten (2,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/68 Patienten (2,9 %) der Avacopan-Gruppe ein SUE hervor. Solch ein Zusammenhang wurde bei Mycophenolat-Mofetil bei 1/76 weiblichen Patienten (1,3 %) der Prednison-Gruppe und keinem weiblichen Patienten der Avacopan-Gruppe beobachtet.

In der Subgruppe der weiblichen Patienten gab es insgesamt bei 17/68 Patienten (25 %) der Prednison-Gruppe und bei 14/76 Patienten (18,4 %) der Avacopan-Gruppe Abbrüche der Therapie wegen UE.

Zusammenfassung der Subgruppen nach Geschlecht

Zusammenfassend gab es bei den männlichen Patienten statistisch signifikant weniger berichtete UE im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo ($p = 0,02$) und mit Glukokortikoiden im Allgemeinen ($p = 0,02$). Ein numerischer Vorteil zugunsten Avacopans konnte in Assoziation mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden (Avacopan-Gruppe 42,9 %; Prednison-Gruppe 55,7 %) und Azathioprin (Avacopan-Gruppe 17,3 %; Prednison-Gruppe 25,0 %) festgestellt werden. Das Sicherheitsprofil der weiteren Behandlungen und die Einstufung in die Schweregrade der UE war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Das Auftreten von SUE war ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch gab es einen leichten numerischen Vorteil der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe bezüglich der Verbindung mit Avacopan/Placebo (Avacopan-Gruppe 9,2 %; Prednison-Gruppe 15,9 %) und Prednison/Placebo (Avacopan-Gruppe 7,1 %; Prednison-Gruppe 12,5 %). Die Anzahl der Therapieabbrüche war numerisch ebenfalls in der Avacopan-Gruppe geringer als in der Prednison-Gruppe. Insgesamt konnte Avacopan bei den männlichen Patienten ein besseres Sicherheitsprofil als in der Prednison-Gruppe hervorrufen.

In der Subgruppe der weiblichen Patienten gab es statistisch signifikant weniger UE in möglicher Verbindung mit Prednison/Placebo ($p = 0,02$), mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden ($p = 0,0471$) und mit Glukokortikoiden im Allgemeinen ($p = 0,04$) in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Numerisch war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe im Zusammenhang mit Rituximab (Avacopan-Gruppe 36,8 %; Prednison-Gruppe 46,8 %) überlegen. Alle weiteren Zusammenhänge waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Hinsichtlich der Schweregrade der UE wurden zwar numerisch mehr moderate UE in der Avacopan-Gruppe gemeldet, jedoch weniger schwerwiegende und lebensbedrohliche UE als in der Prednison-Gruppe. SUE, die vermutlich durch Prednison/Placebo hervorgerufen wurden, wurden statistisch signifikant ($p = 0,04$) seltener in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe berichtet. Der Unterschied zwischen den Gruppen mit möglicher Verbindung mit Glukokortikoiden im Allgemeinen war zugunsten der Avacopan-Behandlung nur knapp nicht signifikant ($p = 0,08$). Numerisch überlegen war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe in möglicher Verbindung mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden (Avacopan-Gruppe 5,9 %; Prednison-Gruppe 10,5 %) und Rituximab (Avacopan-Gruppe 5,9 %; Prednison-Gruppe 10,5 %). Abbrüche wegen UE wurden häufiger in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe beobachtet. Zusammenfassend wird auch bei den weiblichen Patienten eine Überlegenheit der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe bezüglich des Sicherheitsprofils deutlich.

Im Vergleich der Subgruppen nach Geschlecht hatte die Behandlung mit Avacopan bei weiblichen, wie auch bei den männlichen Patienten ein besseres Sicherheitsprofil. Untereinander gab es keinen ersichtlichen Vorteil einer Subgruppe.

Subgruppen nach Region*Unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-215: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa

	Prednison^a (N = 123)	Avacopan^a (N = 109)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	122 (99,2)	108 (99,1)	0,8857 [0,0908; 8,641]	0,999 [0,9752; 1,0232]	-0,001 [-0,0336; 0,0315]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	77 (62,6)	61 (56,0)	0,7608 [0,4508; 1,284]	0,895 [0,7225; 1,1087]	-0,0664 [-0,2015; 0,0687]	0,3488
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	96 (78,0)	62 (56,9)	0,375 [0,2126; 0,6613]	0,7305 [0,6057; 0,881]	-0,2117 [-0,3386; -0,0847]	0,0007
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	67 (54,5)	44 (40,4)	0,5687 [0,3383; 0,956]	0,7435 [0,5633; 0,9814]	-0,141 [-0,2771; -0,005]	0,0357
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	100 (81,3)	68 (62,4)	0,386 [0,2135; 0,6976]	0,7687 [0,6501; 0,9091]	-0,1892 [-0,3119; -0,0664]	0,0019
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	25 (20,3)	17 (15,6)	0,7308 [0,3735; 1,43]	0,774 [0,446; 1,3434]	-0,0473 [-0,1544; 0,0598]	0,3954
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	3 (2,4)	5 (4,6)	1,812 [0,4625; 7,0991]	1,7723 [0,4757; 6,603]	0,0215 [-0,035; 0,0779]	0,4797
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	45 (36,6)	32 (29,4)	0,7235 [0,4179; 1,2524]	0,8056 [0,5568; 1,1656]	-0,0723 [-0,2016; 0,057]	0,2658
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	29 (23,6)	19 (17,4)	0,6902 [0,3638; 1,3097]	0,7455 [0,4473; 1,2427]	-0,0615 [-0,1736; 0,0506]	0,2608
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	8 (6,5)	5 (4,6)	0,7152 [0,2369; 2,1587]	0,7298 [0,2576; 2,0673]	-0,0192 [-0,0865; 0,0481]	0,5795

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 123)	Avacopan^a (N = 109)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Schweregrad UE						
Mild	22 (17,9)	18 (16,5)	0,9121 [0,4635; 1,7948]	0,9273 [0,5304; 1,6214]	-0,0137 [-0,1196; 0,0921]	0,8624
Moderat	49 (39,8)	56 (51,4)	1,5894 [0,9463; 2,6698]	1,2873 [0,9712; 1,7064]	0,1154 [-0,0209; 0,2517]	0,0868
Schwerwiegend	37 (30,1)	29 (26,6)	0,8453 [0,4781; 1,4946]	0,8872 [0,59; 1,3343]	-0,0348 [-0,1594; 0,0899]	0,662
Lebensbedrohlich	10 (8,1)	3 (2,8)	0,3552 [0,103; 1,2255]	0,376 [0,1153; 1,226]	-0,0538 [-0,1197; 0,0121]	0,0909
Tod	4 (3,3)	2 (1,8)	0,6176 [0,1288; 2,962]	0,6266 [0,1364; 2,8778]	-0,0142 [-0,063; 0,0347]	0,6869
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	60 (48,8)	52 (47,7)	0,9583 [0,5733; 1,6019]	0,9787 [0,7505; 1,2763]	-0,0107 [-0,1482; 0,1267]	0,8958
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	19 (15,4)	13 (11,9)	0,7497 [0,3552; 1,5825]	0,7808 [0,4099; 1,4875]	-0,0352 [-0,1321; 0,0617]	0,4535
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	20 (16,3)	10 (9,2)	0,5328 [0,2411; 1,1776]	0,5777 [0,2875; 1,1609]	-0,0709 [-0,1643; 0,0226]	0,1205
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	9 (7,3)	8 (7,3)	1,0093 [0,3852; 2,6444]	1,0091 [0,4149; 2,4546]	0,0002 [-0,0756; 0,0761]	1
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	21 (17,1)	13 (11,9)	0,6669 [0,3197; 1,3912]	0,7082 [0,3771; 1,3298]	-0,0515 [-0,1502; 0,0473]	0,3526
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	3 (2,4)	5 (4,6)	1,812 [0,4625; 7,0991]	1,7723 [0,4757; 6,603]	0,0215 [-0,035; 0,0779]	0,4797
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (1,6)	1 (0,9)	0,5754 ^b [0,059; 5,6093] ^b	0,6767 [0,0909; 5,0396]	-0,0071 [-0,0444; 0,0302]	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 123)	Avacopan^a (N = 109)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	10 (8,1)	10 (9,2)	1,1407 [0,4653; 2,7966]	1,1279 [0,4988; 2,55]	0,0104 [-0,0708; 0,0917]	0,818
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	7 (5,7)	5 (4,6)	0,8175 [0,2637; 2,5347]	0,8271 [0,2838; 2,4108]	-0,011 [-0,0764; 0,0543]	0,7736
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	2 (1,6)	1 (0,9)	0,5754 ^b [0,059; 5,6093] ^b	0,6767 [0,0909; 5,0396]	-0,0071 [-0,0444; 0,0302]	1
Abbrüche wegen UE	22 (17,9)	15 (13,8)	0,7399 [0,3656; 1,4975]	0,777 [0,4291; 1,4067]	-0,0412 [-0,1435; 0,0611]	0,4733
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

Die Tabelle 4-215 beschreibt das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Europa.

Insgesamt wurden bei 122/123 europäischen Patienten (99,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 108/109 europäischen Patienten (99,1 %) der Avacopan-Gruppe UE diagnostiziert. 77/123 Patienten (62,6 %) der Prednison-Gruppe und 61/109 Patienten (56,0 %) der Avacopan-Gruppe berichteten dabei von einem möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo. Solch ein Zusammenhang wurde bei 96/123 Patienten (78,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 62/109 Patienten (56,9 %) der Avacopan-Gruppe mit Prednison/Placebo dokumentiert. Hier war der Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,0007$). Ein weiterer möglicher Grund eines UE wurde bei 67/123 europäischen Patienten (54,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 44/109 europäischen Patienten (40,4 %) der Avacopan-Gruppe mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden festgestellt. Bei der Behandlung wurden statistisch signifikant ($p = 0,04$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe beschrieben. Bei 100/123 Patienten (91,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 68/109 Patienten (62,4 %) der Avacopan-Gruppe konnte dies mit Glukokortikoiden im Allgemeinen protokolliert werden. Hier war der Unterschied ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,002$). 25/123 europäische Patienten (20,3 %) der Prednison-Gruppe und 17/109 europäische Patienten (15,6 %) der Avacopan-Gruppe erlitten UE in vermutlicher Verbindung mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid. Oral verabreichtes Cyclophosphamid löste eventuell bei 3/123 Patienten (2,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/109 Patienten (4,6 %) der Avacopan-Gruppe UE aus. Bei 45/123 europäischen Patienten (36,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 32/109 europäischen Patienten (29,4 %) der Avacopan-Gruppe waren UE wahrscheinlich mit Rituximab assoziiert. Diese Assoziation wurde bei 29/123 Patienten (23,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 19/109 Patienten (17,4 %) der Avacopan-Gruppe mit Azathioprin beobachtet. Mycophenolat-Mofetil wurde bei 8/123 europäischen Patienten (6,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/109 europäischen Patienten (4,6 %) der Avacopan-Gruppe als möglicher Grund eines UE beschrieben.

Die gemeldeten UE wurden in Schweregrade eingeordnet. Dabei wurden die UE in der Prednison-Gruppe bei 22/123 europäischen Patienten (17,9 %) als mild, bei 49/123 Patienten (39,8 %) als moderat, bei 37/123 Patienten (30,1 %) als schwerwiegend und bei 10/123 Patienten (8,1 %) als lebensbedrohlich eingestuft. In der Prednison-Gruppe starben 4/123 europäische Patienten (3,3 %). Die Schweregrade der UE wurden in der Avacopan-Gruppe der europäischen Patienten wie folgt dokumentiert: bei 18/109 Patienten (16,5 %) als mild, bei 56/109 Patienten (51,4 %) als moderat, bei 29/109 Patienten (26,6 %) als schwerwiegend und bei 3/109 Patienten (2,8 %) als lebensbedrohlich. In der Avacopan-Gruppe verstarben 2/109 europäische Patienten (1,8 %). Der Unterschied zwischen der Prednison- und der Avacopan-Gruppe war bei den moderaten UE nur knapp zugunsten Prednisons statistisch nicht-signifikant ($p = 0,09$). Ebenfalls mit einem knapp statistisch nicht-signifikanten p-Wert von 0,09 wurden in der Avacopan-Gruppe weniger lebensbedrohliche UE als in der Prednison-Gruppe beschrieben.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei insgesamt 60/123 europäischen Patienten (48,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 52/109 europäischen Patienten (47,7 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. In vermutlicher Assoziation mit Avacopan/Placebo wurden davon SUE bei 19/123 Patienten (15,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 13/109 Patienten (11,9 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Ein Zusammenhang zu UE wurde für die Vergabe von Prednison/Placebo bei 20/123 Patienten (16,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/109 Patienten (9,2 %) der Avacopan-Gruppe vermutet. 9/123 europäische Patienten (7,3 %) der Prednison-Gruppe und 8/109 europäische Patienten (7,3 %) der Avacopan-Gruppe litten an SUE im möglichen Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden. In eventueller Verbindung mit Glukokortikoiden im Allgemeinen wurden SUE bei 21/123 Patienten (17,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 13/109 Patienten (11,9 %) der Avacopan-Gruppe genannt. Bei 3/123 europäischen Patienten (2,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/109 europäischen Patienten (4,6 %) der Avacopan-Gruppe wurde i.v. verabreichtes Cyclophosphamid und bei 2/123 Patienten (1,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/109 Patient (0,9 %) der Avacopan-Gruppe oral verabreichtes Cyclophosphamid als möglicher Grund für ein UE gemeldet. Rituximab löste wahrscheinlich bei 10/123 europäischen Patienten (8,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/109 europäischen Patienten (9,2 %) der Avacopan-Gruppe SUE aus. In möglicher Verbindung mit Azathioprin standen SUE bei 7/123 europäischen Patienten (5,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/109 europäischen Patienten (4,6 %) der Avacopan-Gruppe. Die Behandlung mit Mycophenolat-Mofetil war vermutlich bei 2/123 europäischen Patienten (1,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/109 europäischen Patienten (0,9 %) der Avacopan-Gruppe für ein SUE verantwortlich.

Insgesamt gab es in der Prednison-Gruppe bei 22/123 europäischen Patienten (17,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 15/109 europäischen Patienten (13,8 %) der Avacopan-Gruppe Behandlungsabbrüche aufgrund von UE.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-216: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan

	Prednison^a (N = 129)	Avacopan^a (N = 121)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	128 (99,2)	120 (99,2)	0,9377 [0,0962; 9,1385]	0,9995 [0,9775; 1,0219]	-0,0005 [-0,0306; 0,0296]	1
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	82 (63,6)	67 (55,4)	0,7131 [0,4304; 1,1814]	0,8721 [0,7101; 1,0709]	-0,0819 [-0,2114; 0,0475]	0,1993
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	100 (77,5)	69 (57,0)	0,3886 [0,2253; 0,6701]	0,7371 [0,616; 0,882]	-0,2049 [-0,3268; -0,0831]	0,0007
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	72 (55,8)	50 (41,3)	0,5602 [0,3399; 0,9232]	0,7424 [0,5722; 0,9632]	-0,1449 [-0,2756; -0,0143]	0,0234
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	106 (82,2)	77 (63,6)	0,3843 [0,2153; 0,6858]	0,7756 [0,6635; 0,9066]	-0,1853 [-0,3016; -0,0691]	0,001
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	28 (21,7)	24 (19,8)	0,8949 [0,4876; 1,6426]	0,9163 [0,567; 1,4806]	-0,0187 [-0,1273; 0,0898]	0,7567
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	3 (2,3)	6 (5,0)	2,034 [0,5414; 7,6424]	1,9794 [0,5528; 7,0883]	0,0263 [-0,0283; 0,081]	0,3216
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	46 (35,7)	33 (27,3)	0,6797 [0,3979; 1,1611]	0,7679 [0,531; 1,1103]	-0,0839 [-0,2065; 0,0387]	0,1744
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	32 (24,8)	21 (17,4)	0,6418 [0,348; 1,1835]	0,7051 [0,434; 1,1456]	-0,0745 [-0,1831; 0,034]	0,1656
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	8 (6,2)	5 (4,1)	0,6748 [0,2241; 2,0319]	0,6897 [0,2429; 1,9582]	-0,0207 [-0,0834; 0,042]	0,5734
Schweregrad UE						
Mild	22 (17,1)	22 (18,2)	1,0804 [0,5669; 2,0589]	1,0658 [0,6278; 1,8096]	0,0113 [-0,0913; 0,1138]	0,8688

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 129)	Avacopan^a (N = 121)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Moderat	52 (40,3)	62 (51,2)	1,5506 [0,9417; 2,5534]	1,2689 [0,9678; 1,6636]	0,1093 [-0,0216; 0,2402]	0,0987
Schwerwiegend	39 (30,2)	31 (25,6)	0,7975 [0,4594; 1,3842]	0,85 [0,5712; 1,2647]	-0,0461 [-0,1652; 0,0729]	0,4815
Lebensbedrohlich	11 (8,5)	3 (2,5)	0,3043 [0,0896; 1,0343]	0,3244 [0,1006; 1,0458]	-0,0605 [-0,1241; 0,0031]	0,0523
Tod	4 (3,1)	2 (1,7)	0,5834 [0,1218; 2,7938]	0,5921 [0,1287; 2,7239]	-0,0145 [-0,06; 0,0311]	0,6847
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	64 (49,6)	56 (46,3)	0,876 [0,5341; 1,4368]	0,9336 [0,7217; 1,2078]	-0,0333 [-0,1652; 0,0985]	0,6145
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	21 (16,3)	15 (12,4)	0,7345 [0,3627; 1,4875]	0,7684 [0,4199; 1,4062]	-0,0388 [-0,1335; 0,0558]	0,4716
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	22 (17,1)	10 (8,3)	0,4499 [0,2065; 0,9805]	0,4974 [0,2496; 0,9911]	-0,0879 [-0,1773; 0,0015]	0,0569
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	9 (7,0)	9 (7,4)	1,0711 [0,4204; 2,7291]	1,0658 [0,449; 2,5302]	0,0046 [-0,0676; 0,0768]	1
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	23 (17,8)	14 (11,6)	0,6113 [0,3014; 1,2399]	0,6576 [0,3588; 1,2054]	-0,0626 [-0,1578; 0,0327]	0,2121
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	5 (3,9)	5 (4,1)	1,0687 [0,3191; 3,5788]	1,0658 [0,3356; 3,3853]	0,0026 [-0,0541; 0,0592]	1
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (1,6)	2 (1,7)	1,0669 [0,1816; 6,2684]	1,0658 [0,1879; 6,0451]	0,001 [-0,0381; 0,0402]	1
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	10 (7,8)	10 (8,3)	1,0717 [0,4386; 2,6189]	1,0658 [0,47; 2,4171]	0,0051 [-0,0702; 0,0805]	1
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	8 (6,2)	6 (5,0)	0,8044	0,8151	-0,0124	0,786

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 129)	Avacopan^a (N = 121)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
			[0,2808; 2,3046]	[0,3026; 2,1952]	[-0,0773; 0,0524]	
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	2 (1,6)	1 (0,8)	0,5443 ^b [0,056; 5,2873] ^b	0,6395 [0,0858; 4,7683]	-0,0072 [-0,042; 0,0275]	1
Abbrüche wegen UE	23 (17,8)	19 (15,7)	0,8622 [0,4462; 1,6661]	0,8844 [0,5118; 1,5283]	-0,0213 [-0,1218; 0,0793]	0,7358
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

Die Tabelle 4-216 zeigt eine Gesamtschau der unerwünschten Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Europa, Rest der Welt außer Japan.

Insgesamt wurden aus dieser Region UE bei 128/129 Patienten (99,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 120/121 Patienten (99,2 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. In einem möglichen Zusammenhang stand dabei die Behandlung mit Avacopan/Placebo bei 82/129 Patienten (63,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 67/121 Patienten (55,4 %) der Avacopan-Gruppe. Solch ein Zusammenhang wurde bei 100/129 Patienten (77,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 69/121 Patienten (57,0 %) der Avacopan-Gruppe mit Prednison/Placebo gefunden. Hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant ($p = 0,0007$). 72/129 Patienten (55,8 %) der Prednison-Gruppe und 50/121 Patienten (41,3 %) der Avacopan-Gruppe berichteten von UE mit der Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden. Auch hier wurden statistisch signifikant ($p = 0,02$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe gemeldet. Bei 106/129 Patienten (82,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 77/121 Patienten (63,6 %) der Avacopan-Gruppe wurden UE möglicherweise durch Glukokortikoide im Allgemeinen induziert. Auch hier war der Unterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,001$). I.v. verabreichtes Cyclophosphamid war mutmaßlicher Grund von UE bei 28/129 Patienten (21,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 24/121 Patienten (19,8 %) der Avacopan-Gruppe und oral verabreichtes Cyclophosphamid von UE bei 3/129 Patienten (2,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/121 Patienten (5,0 %) der Avacopan-Gruppe. In der Prednison-Gruppe wurden bei 46/129 Patienten (35,7 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 33/121 Patienten (27,3 %) UE festgestellt, die eventuell durch Rituximab hervorgerufen worden waren. Bei 32/129 Patienten (24,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 21/121 Patienten (17,4 %) der Avacopan-Gruppe war dies der Fall bei der Behandlung mit Azathioprin. Ebenso löste Mycophenolat-Mofetil bei 8/129 Patienten (6,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/121 Patienten (4,2 %) der Avacopan-Gruppe vermutlich UE aus.

Die Schweregrade der UE wurden bei den Patienten aus dieser Region in der Prednison Gruppe bei 22/129 Patienten (17,1 %) als mild, bei 52/129 Patienten (40,3 %) als moderat, bei 39/129 Patienten (30,2 %) als schwerwiegend und bei 11/129 Patienten (8,5 %) als lebensbedrohlich eingeordnet. In der Prednison-Gruppe verstarben 4/129 Patienten (3,1 %). In der Avacopan-Gruppe wurden die Schweregrade der UE bei 22/121 Patienten (18,2 %) als mild, bei 62/121 Patienten (51,2 %) als moderat, bei 31/121 Patienten (25,6 %) als schwerwiegend und bei 3/121 Patienten (2,5 %) als lebensbedrohlich beschrieben. In diesem Fall verstarben in der Avacopan Gruppe 2/121 Patienten (1,7 %). Zwischen den Behandlungsarmen wurden nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,0987$) weniger moderate UE in der Prednison-Gruppe im Vergleich zur Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Jedoch ebenfalls mit einem sehr knapp statistisch nicht-signifikanten p-Wert von 0,0523 wurden in der Avacopan-Gruppe weniger lebensbedrohliche UE als in der Prednison-Gruppe erlitten.

Insgesamt wurden bei Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan bei 64/129 Patienten (49,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 56/121 Patienten (46,3 %) der Avacopan-Gruppe SUE festgestellt. Dabei waren vermutlich SUE bei 21/129 Patienten (16,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 15/121 Patienten (12,4 %) der Avacopan-Gruppe

Avacopan/Placebo-induziert. Bei 22/129 Patienten (17,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/121 Patienten (8,1 %) der Avacopan-Gruppe war eventuell die Vergabe von Prednison/Placebo verantwortlich für SUE. Hier wurde knapp eine statistische Signifikanz ($p = 0,06$) zugunsten Avacopans verfehlt. Nicht-studienbegleitende Glukokortikoide lösten möglicherweise bei 9/129 Patienten (7,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/121 Patienten (7,4 %) der Avacopan-Gruppe SUE aus. Für Glukokortikoide war dies der Fall bei 23/129 Patienten (17,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 14/121 Patienten (11,6 %) der Avacopan-Gruppe. Die i.v. Verabreichung von Cyclophosphamid wurde als möglicher Grund von SUE bei 5/129 Patienten (3,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/121 Patienten (4,1 %) der Avacopan-Gruppe beschrieben. 2/129 Patienten (1,6 %) der Prednison-Gruppe und 2/121 Patienten (1,7 %) der Avacopan-Gruppe erlitten SUE in Verbindung mit oral verabreichtem Cyclophosphamid. Rituximab-induzierte SUE wurden bei 10/129 Patienten (7,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/121 Patienten (8,3 %) der Avacopan-Gruppe vermutet. Des Weiteren wurde Azathioprin eventuell mit SUE bei 8/129 Patienten (6,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/121 Patienten (5,0 %) der Avacopan-Gruppe verbunden. Die war bei Mycophenolat-Mofetil Behandlung bei 2/129 Patienten (1,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/121 Patient (0,8 %) der Avacopan-Gruppe der Fall.

In der Subgruppe Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan wurden bei 23/129 Patienten (17,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 19/121 Patienten (15,7 %) der Avacopan-Gruppe die Therapie wegen UE abgebrochen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-217: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Nordamerika

	Prednison^a (N = 25)	Avacopan^a (N = 34)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	23 (92,0)	33 (97,1)	2,3759 [0,2933; 19,2437]	1,0537 [0,9279; 1,1964]	0,0506 [-0,1047; 0,2059]	0,5686
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	14 (56,0)	24 (70,6)	1,8506 [0,6417; 5,3364]	1,2489 [0,8374; 1,8625]	0,1459 [-0,1364; 0,4282]	0,2816
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	16 (64,0)	19 (55,9)	0,7243 [0,256; 2,0497]	0,8735 [0,5799; 1,3158]	-0,0812 [-0,3674; 0,205]	0,5984
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	13 (52,0)	12 (35,3)	0,5144 [0,1828; 1,4472]	0,6844 [0,3854; 1,2154]	-0,1671 [-0,4551; 0,1209]	0,2868
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	17 (68,0)	21 (61,8)	0,7735 [0,2666; 2,2444]	0,9081 [0,6278; 1,3134]	-0,0624 [-0,3422; 0,2175]	0,7841
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	0 (0,0)	5 (14,7)	6,4484 ^b [1,0258; 40,5348] ^b	8,1304 [0,4706; 140,4801]	0,1471 [-0,0067; 0,3008]	0,0662
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	1 (4,0)	2 (5,9)	1,2564 [0,1552; 10,1688]	1,2319 [0,1738; 8,7321]	0,0188 [-0,1261; 0,1638]	1
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	11 (44,0)	10 (29,4)	0,5404 [0,1874; 1,5583]	0,6749 [0,3482; 1,308]	-0,1459 [-0,4282; 0,1364]	0,2816
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	1 (4,0)	5 (14,7)	3,0452 [0,4632; 20,0206]	2,7101 [0,4798; 15,307]	0,1071 [-0,0693; 0,2834]	0,2283
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	0 (0,0)	1 (2,9)	5,6706 ^b [0,1074; 299,3581] ^b	2,2174 [0,0941; 52,2346]	0,0294 [-0,0621; 0,1209]	1
Schweregrad UE						
Mild	9 (36,0)	8 (23,5)	0,5571 [0,1834; 1,6919]	0,6613 [0,3059; 1,4296]	-0,1247 [-0,3955; 0,1461]	0,3859

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 25)	Avacopan^a (N = 34)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Moderat	11 (44,0)	15 (44,1)	1,0022 [0,3608; 2,784]	0,9962 [0,5659; 1,7538]	0,0012 [-0,2899; 0,2922]	1
Schwerwiegend	1 (4,0)	7 (20,6)	4,4545 [0,7105; 27,9268]	3,6957 [0,6911; 19,763]	0,1659 [-0,0249; 0,3567]	0,1215
Lebensbedrohlich	2 (8,0)	3 (8,8)	1,0444 [0,1892; 5,767]	1,0348 [0,2218; 4,8277]	0,0082 [-0,1693; 0,1858]	1
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	5 (20,0)	10 (29,4)	1,5974 [0,4875; 5,234]	1,4111 [0,5762; 3,4558]	0,0941 [-0,1598; 0,348]	0,5484
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	1 (4,0)	3 (8,8)	1,8148 [0,2495; 13,2003]	1,7246 [0,2731; 10,8916]	0,0482 [-0,1089; 0,2054]	0,6302
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	0 (0,0)	1 (2,9)	5,6706 ^b [0,1074; 299,3581] ^b	2,2174 [0,0941; 52,2346]	0,0294 [-0,0621; 0,1209]	1
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	0 (0,0)	1 (2,9)	5,6706 ^b [0,1074; 299,3581] ^b	2,2174 [0,0941; 52,2346]	0,0294 [-0,0621; 0,1209]	1
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	2 (5,9)	5,8459 ^b [0,3453; 98,9746] ^b	3,6957 [0,1853; 73,7047]	0,0588 [-0,055; 0,1726]	0,5032
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	0 (0,0)	2 (5,9)	5,8459 ^b [0,3453; 98,9746] ^b	3,6957 [0,1853; 73,7047]	0,0588 [-0,055; 0,1726]	0,5032
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (4,0)	0 (0,0)	0,0944 ^b [0,0018; 4,9846] ^b	0,2464 [0,0105; 5,8038]	-0,04 [-0,1515; 0,0715]	0,4237
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 25)	Avacopan^a (N = 34)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Mycophenolat-Mofetil						
Abbrüche wegen UE	2 (8)	5 (14,7)	1,7525 [0,3573; 8,5957]	1,6261 [0,3991; 6,6248]	0,0671 [-0,1273; 0,2614]	0,6873
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

In der Tabelle 4-217 ist das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Nordamerika dargestellt.

Insgesamt erlitten 23/25 nordamerikanische Patienten (92,0 %) der Prednison-Gruppe und 33/34 nordamerikanische Patienten (97,1 %) der Avacopan-Gruppe UE. Davon wurden UE bei 14/25 Patienten (56,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 24/34 Patienten (70,6 %) der Avacopan-Gruppe im möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo und bei 16/25 Patienten (64,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 19/34 Patienten (55,9 %) der Avacopan-Gruppe mit Prednison/Placebo gebracht. Nicht-studienbegleitende Glukokortikoide lösten vermutlich bei 13/25 nordamerikanischen Patienten (52,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 12/34 nordamerikanischen Patienten (35,3 %) der Avacopan-Gruppe UE aus. Glukokortikoide im Allgemeinen wurden bei 17/25 Patienten (68,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 21/34 Patienten (61,8 %) der Avacopan-Gruppe in Verbindung gebracht. Kein Patient der Prednison-Gruppe und 5/34 Patienten (14,7 %) der Avacopan-Gruppe erlebten möglicherweise UE mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid. Hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,07$). Oral verabreichtes Cyclophosphamid wurde vermutlich mit UE bei 1/25 nordamerikanischen Patienten (4,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/34 nordamerikanischen Patienten (5,9 %) der Avacopan-Gruppe assoziiert. Solch eine Assoziation wurde mit Rituximab bei 11/25 Patienten (44,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/34 Patienten (29,4 %) der Avacopan-Gruppe beobachtet. Des Weiteren wurden mögliche Azathioprin-induzierte UE bei 1/25 Patient (4,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/34 Patienten (14,7 %) der Avacopan-Gruppe und Mycophenolat-Mofetil-induzierte UE bei keinem Patienten der Prednison-Gruppe und bei 1/34 Patient (2,9 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert.

Die Schweregrade der berichteten UE wurden in der Prednison-Gruppe wie folgt eingeordnet: bei 9/25 nordamerikanischen Patienten (36,0 %) als mild, bei 11/25 Patienten (44,0 %) als moderat, bei 1/25 Patient (4,0 %) als schwerwiegend und bei 2/25 Patienten (8,0 %) als lebensbedrohlich. In der Avacopan-Gruppe wurden bei 8/34 nordamerikanischen Patienten (23,5 %) milde, bei 15/34 Patienten (44,1 %) moderate, bei 7/34 Patienten (20,6 %) schwerwiegende und bei 3/34 Patienten (8,8 %) lebensbedrohliche UE protokolliert. Kein Patient verstarb in den Behandlungsarmen.

Insgesamt wurden in der Prednison-Gruppe 5/25 nordamerikanische Patienten (20,0 %) und in der Avacopan-Gruppe 10/34 nordamerikanische Patienten (29,4 %) mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) gemeldet. Davon wurden SUE in der Prednison-Gruppe bei jeweils 1/25 Patient (4,0 %) in vermutlicher Verbindung mit Avacopan/Placebo bzw. mit Rituximab diagnostiziert. In der Avacopan-Gruppe wurden mögliche Zusammenhänge mit SUE bei 3/34 nordamerikanische Patienten (8,8 %) mit Avacopan/Placebo bei jeweils 1/34 Patient (2,9 %) mit Prednison/Placebo und nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden und bei jeweils 2/34 nordamerikanische Patienten (5,9 %) mit Glukokortikoiden im Allgemeinen und mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid dokumentiert.

In der Gesamtauswertung der Studienabbrüche wegen UE wurden insgesamt 2/25 Patienten (8,0 %) der Prednison-Gruppe und 5/34 Patienten (14,7 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-218: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der ADVOCATE-Studie: Patienten aus Japan

	Prednison^a (N = 10)	Avacopan^a (N = 11)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	10 (100,0)	11 (100,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	7 (70,0)	9 (81,8)	1,7733 [0,2694; 11,672]	1,1565 [0,7261; 1,8421]	0,1182 [-0,3414; 0,5778]	0,6351
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	7 (70,0)	8 (72,7)	1,1333 [0,1916; 6,7032]	1,0348 [0,6189; 1,7302]	0,0273 [-0,4554; 0,5099]	1
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	7 (70,0)	7 (63,6)	0,7778 [0,1386; 4,3653]	0,913 [0,5165; 1,6139]	-0,0636 [-0,5609; 0,4337]	1
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	8 (80,0)	9 (81,8)	1,1176 [0,154; 8,1134]	1,0205 [0,6871; 1,5155]	0,0182 [-0,414; 0,4504]	1
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	2 (20,0)	2 (18,2)	0,8947 [0,1233; 6,4952]	0,913 [0,1956; 4,2613]	-0,0182 [-0,4504; 0,414]	1
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	4 (40,0)	7 (63,6)	2,4074 [0,4503; 12,8714]	1,5217 [0,6729; 3,4415]	0,2364 [-0,275; 0,7478]	0,3949
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	2 (20,0)	2 (18,2)	0,8947 [0,1233; 6,4952]	0,913 [0,1956; 4,2613]	-0,0182 [-0,4504; 0,414]	1
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	1 (10,0)	0 (0,0)	0,1225 [0,0024; 6,1989]	0,3043 [0,0139; 6,6842]	-0,1 [-0,3814; 0,1814]	0,4762
Schweregrad UE						
Mild	3 (30,0)	3 (27,3)	0,8824 [0,1492; 5,2188]	0,913 [0,2688; 3,1013]	-0,0273 [-0,5099; 0,4554]	1
Moderat	5 (50,0)	5 (45,5)	0,8462	0,913	-0,0455	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 10)	Avacopan^a (N = 11)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
			[0,1643; 4,3577]	[0,3962; 2,1041]	[-0,5683; 0,4773]	
Schwerwiegend	1 (10,0)	1 (9,1)	0,9048 [0,0799; 10,2502]	0,913 [0,1115; 7,4775]	-0,0091 [-0,3564; 0,3382]	1
Lebensbedrohlich	1 (10,0)	2 (18,2)	1,6667 [0,1819; 15,2692]	1,5217 [0,2409; 9,6131]	0,0818 [-0,3078; 0,4714]	1
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	5 (50,0)	4 (36,4)	0,6 [0,1138; 3,1624]	0,747 [0,2968; 1,8804]	-0,1364 [-0,6524; 0,3796]	0,6699
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	3 (30,0)	2 (18,2)	0,5639 [0,0857; 3,7116]	0,6522 [0,1623; 2,6204]	-0,1182 [-0,5778; 0,3414]	0,6351
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	2 (20,0)	0 (0,0)	0,1096 ^b [0,0064; 1,8899] ^b	0,1826 [0,0099; 3,3819]	-0,2 [-0,5434; 0,1434]	0,2143
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	3 (30,0)	0 (0,0)	0,097 ^b [0,0089; 1,0565] ^b	0,1304 [0,0076; 2,2384]	-0,3 [-0,6795; 0,0795]	0,0902
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (40,0)	0 (0,0)	0,0845 ^b [0,0101; 0,7101] ^b	0,1014 [0,0062; 1,6673]	-0,4 [-0,7991; -0,0009]	0,0351
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	1 (10,0)	1 (9,1)	0,9048 [0,0799; 10,2502]	0,913 [0,1115; 7,4775]	-0,0091 [-0,3564; 0,3382]	1
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	2 (20,0)	0 (0,0)	0,1096 [0,0064; 1,8899]	0,1826 [0,0099; 3,3819]	-0,2 [-0,5434; 0,1434]	0,2143
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison^a (N = 10)	Avacopan^a (N = 11)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert
Abbrüche wegen UE	3 (30)	3 (27,3)	0,8824 [0,1492; 5,2188]	0,913 [0,2688; 3,1013]	-0,0273 [-0,5099; 0,4554]	1
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)</p>						

Tabelle 4-218 zeigt eine Gesamtschau der unerwünschten Ereignisse (UE) in der ADVOCATE-Studie bei Patienten aus Japan.

In der Prednison-Gruppe wurden insgesamt 10/10 japanische Patienten (100,0 %) und in der Avacopan-Gruppe 11/11 japanische Patienten (100,0 %) mit UE gemeldet. Avacopan/Placebo wurde dabei bei 7/10 Patienten (70,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/11 Patienten (81,8 %) der Avacopan-Gruppe als möglicher Grund eines UE beschrieben. Ebenso wurde Prednison/Placebo bei 7/10 Patienten (70,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 8/11 Patienten (72,7 %) der Avacopan-Gruppe genannt. Nicht-studienbegleitende Glukokortikoide lösten bei 7/10 japanischen Patienten (70,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/11 japanischen Patienten (63,6 %) der Avacopan-Gruppe möglicherweise UE aus. Glukokortikoide im Allgemeinen waren mit UE bei 8/10 Patienten (80,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/11 Patienten (81,8 %) der Avacopan-Gruppe vermutlich assoziiert. UE, die eventuell durch i.v. verabreichtes Cyclophosphamid hervorgerufen wurden, traten bei 2/10 Patienten (20,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/11 Patienten (18,2 %) der Avacopan-Gruppe auf. Mit Rituximab waren möglicherweise UE bei 4/10 japanischen Patienten (40,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 7/11 japanischen Patienten (63,6 %) der Avacopan-Gruppe assoziiert. Des Weiteren wurde eine Korrelation von Azathioprin mit UE bei 2/10 Patienten (20,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/11 Patienten (18,2 %) der Avacopan-Gruppe vermutet. Auf Mycophenolat-Mofetil waren UE bei 1/10 japanischen Patienten (10,0 %) der Prednison-Gruppe und keinem japanischen Patienten der Avacopan-Gruppe zurückzuführen.

Hinsichtlich der Schweregrade wurden die erlebten UE in der Prednison-Gruppe bei 3/10 japanischen Patienten (30,0 %) als mild, bei 5/10 Patienten (50,0 %) als moderat, bei 1/10 Patienten (10,0 %) als schwerwiegend und bei 1/10 Patienten (10,0 %) als lebensbedrohlich eingestuft. In der Avacopan-Gruppe wurden bei 3/11 japanischen Patienten (27,3 %) milde, bei 5/11 Patienten (45,5 %) moderate, bei 1/11 Patient (9,1 %) schwerwiegende und bei 2/34 Patienten (18,2 %) lebensbedrohliche UE diagnostiziert. Kein Patient verstarb in den Behandlungsarmen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden insgesamt bei 5/10 Patienten (50,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/11 Patienten (36,4 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. In der Prednison-Gruppe wurde dabei ein möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo und nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden mit SUE bei jeweils 3/10 japanischen Patienten (30,0 %) und mit Prednison/Placebo und Rituximab bei jeweils 2/10 japanischen Patienten (20,0 %) diagnostiziert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Verbindung mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden war zugunsten Avacopans, in der kein Patient ein UE erlitten hatte, knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,09$). Glukokortikoide im Allgemeinen induzierten vermutlich bei 4/10 Patienten (40,0 %) und i.v. verabreichtes Cyclophosphamid bei 1/10 Patient (10,0 %) ein SUE. Auch hier erlitt kein Patient der Avacopan-Gruppe ein UE und der Unterschied im Zusammenhang mit Glukokortikoiden im Allgemeinen war statistisch signifikant ($p = 0,04$). In der Avacopan-Gruppe wurden SUE bei 2/11 japanischen Patienten (18,2 %) in möglicher

Verbindung mit Avacopan/Placebo gemeldet und 1/11 Patient (9,1 %) mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid.

Therapieabbrüche wegen UE wurden insgesamt bei 3/10 japanischen Patienten (30,0 %) der Prednison-Gruppe und 3/11 Patienten (27,3 %) der Avacopan-Gruppe protokolliert.

Zusammenfassung der Subgruppen nach Region

In der Subgruppe der europäischen Patienten wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen UE und Prednison/Placebo ($p = 0,0007$), nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden ($p = 0,04$) und Glukokortikoiden im Allgemeinen ($p = 0,002$) statistisch signifikant seltener in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe gemeldet. Numerische Unterschiede zwischen den Gruppen gab es zugunsten der Avacopan-Behandlung in vermutlicher Assoziation mit Avacopan/Placebo, mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid, mit Rituximab und mit Azathioprin. Bei oral verabreichtem Cyclophosphamid und bei Mycophenolat-Mofetil waren die Werte vergleichbar. Es lagen nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,09$) mehr moderate UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe vor. Ebenfalls mit einem knapp nicht-signifikanten p-Wert von 0,09 wurden in der Avacopan-Gruppe weniger lebensbedrohliche UE als in der Prednison-Gruppe beschrieben. Numerisch gab es auch weniger schwerwiegende (Avacopan-Gruppe 26,6 %; Prednison-Gruppe 30,1 %) und zum Tode geführte (Avacopan-Gruppe 1,8 %; Prednison-Gruppe 3,3 %) UE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe. SUE wurden numerisch weniger in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe in eventueller Verbindung mit Avacopan/Placebo, mit Prednison/Placebo und mit Glukokortikoiden erlitten. In allen weiteren Behandlungen war das Sicherheitsprofil vergleichbar. Therapieabbrüche wegen UE gab es in der Gesamtzahl numerisch weniger in der Avacopan-Gruppe (13,8 %) als in der Prednison-Gruppe (17,9 %). Insgesamt wurde bei den europäischen Patienten bei der Behandlung mit Avacopan ein Vorteil in Bezug auf die erlittenen UE und SUE im Vergleich zur Prednison-Gruppe gezeigt.

Zusammenfassend gab es in der Subgruppe Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan signifikant weniger erlittene UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo ($p = 0,0007$), mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden ($p = 0,02$) und mit Glukokortikoiden im Allgemeinen ($p = 0,001$). Numerische Unterschiede zwischen den Gruppen lagen zugunsten der Avacopan-Behandlung in vermutlicher Verbindung mit Avacopan/Placebo, mit Rituximab und mit Azathioprin vor. In den anderen Behandlungen war das Sicherheitsprofil in den Behandlungsarmen vergleichbar. Die Anzahl der moderaten UE war nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,0987$) häufiger in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe beobachtet worden. Jedoch auch mit einem sehr knapp nicht-signifikanten p-Wert von 0,0523 wurden in der Avacopan-Gruppe weniger lebensbedrohliche UE als in der Prednison-Gruppe beobachtet. Numerisch betrachtet lagen ebenfalls in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe weniger schwerwiegende (Avacopan-Gruppe 25,6 %; Prednison-Gruppe 30,2 %) und UE, die zum Tode führten (Avacopan-Gruppe 1,7 %; Prednison-Gruppe 3,1 %)

vor. SUE wurden seltener in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe in eventueller Verbindung mit Avacopan/Placebo, mit Prednison/Placebo und mit Glukokortikoiden im Allgemeinen berichtet. In allen weiteren Behandlungen war das Sicherheitsprofil bezüglich der erlittenen SUE und auch der Gesamtzahl der Therapieabbrüche vergleichbar. Insgesamt zeigte sich in der Subgruppe Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan ein Vorteil mit der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zur Prednison-Gruppe in Bezug auf die diagnostizierten UE und SUE.

In der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika wurde keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gefunden. Im möglichen Zusammenhang mit Avacopan/Placebo wurden weniger UE bei Patienten in der Prednison-Gruppe (56,0 %) als in der Avacopan-Gruppe (70,6 %) gemeldet. Mit i.v. verabreichtem Cyclophosphamid war der Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der Prednison-Behandlung knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,07$). In vermutlicher Assoziation von UE mit Prednison/Placebo, mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden, mit Glukokortikoiden im Allgemeinen und mit Rituximab war das Sicherheitsprofil der Avacopan-Gruppe besser als das der Prednison-Gruppe. Hinsichtlich der Einteilung der UE in Schweregrade, wurden prozentual weniger milde UE aber mehr schwerwiegende UE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe erlitten. Die Anzahl der moderaten und lebensbedrohlichen UE, sowie der diagnostizierten SUE war die Anzahl zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Behandlungsabbrüche kamen häufiger in der Avacopan-Gruppe (14,7 %) als in der Prednison-Gruppe (8,0 %) vor. Insgesamt war das Sicherheitsprofil zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Bei den japanischen Patienten war die Anzahl der erlittenen UE und deren Einteilung in die Schweregrade zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Lediglich im möglichen Zusammenhang mit Rituximab wurden numerisch weniger UE in der Prednison-Gruppe (40,0 %) im Vergleich zur Avacopan-Gruppe (63,6 %) diagnostiziert. SUE wurden in eventueller Assoziation mit Glukokortikoiden im Allgemeinen statistisch signifikant ($p = 0,04$) weniger in der Avacopan-Gruppe, in der kein Patient ein SUE erlitt, als der der Prednison-Gruppe (40,0 %) beschrieben. Hinsichtlich der anderen Behandlungen erlebten ebenso keine Patienten der Avacopan-Gruppe SUE im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo und mit Rituximab, jedoch in der Prednison-Gruppe. Alle weiteren Zusammenhänge und die Gesamtzahl der Therapieabbrüche wegen UE waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Aufgrund der kleinen Gruppengröße der japanischen Patienten (10 Patienten der Prednison-Gruppe; 11 Patienten der Avacopan-Gruppe) sind die Ergebnisse und Bewertung des Sicherheitsprofils möglicherweise nicht aussagekräftig genug. Tendenziell war das Sicherheitsprofil bei den japanischen Patienten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Im Vergleich zwischen den Subgruppen nach Region zeigt sich bei den Patienten aus Europa und bei den Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan und bei Patienten aus Nordamerika, dass auch hier die Behandlung mit Avacopan ein besseres Sicherheitsprofil als die Prednison-Behandlung aufweist. Das Sicherheitsprofil zwischen diesen beiden Subgruppen ist vergleichbar. Bei der Subgruppen der japanischen Patienten ist die Aussagekraft der

Ergebnisse durch kleine Gruppengröße erschwert. Tendenziell war hier das Sicherheitsprofil zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Tabelle 4-219: Auflistung unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, die in der Safety-Population eine Signifikanz zwischen den Behandlungsgruppen aufwiesen und die bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten

	SOC	SOC Augenerkrankungen		Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Endokrine Erkrankungen		Endokrine Erkrankungen	
	PT	-		-		-		Cushingoide	
		Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a
Safety Population	N	164	166	164	166	164	166	164	166
	n (%)	43 (26,2)	25 (15,1)	16 (9,8)	6 (3,6)	22 (13,4)	5 (3,0)	9 (5,5)	3 (1,8)
	OR [95 % KI]	0,5034 [0,2917; 0,8686]		0,3645 [0,1431; 0,9281]		0,2157 [0,0827; 0,5628]		0,3504 [0,1009; 1,2169]	
	RR [95 % KI]	0,5792 [0,3735; 0,8982]		0,3892 [0,1612; 0,9399]		0,2415 [0,0975; 0,5982]		0,3640 [0,1089; 1,2163]	
	RD [95 % KI]	-0,1116 [-0,2042; -0,019]		-0,0614 [-0,121; -0,0018]		-0,104 [-0,1684; -0,0397]		-0,0368 [-0,0832; 0,0096]	
	p-Wert	0,0142		0,0282		0,0005		0,0850	
Subgruppen nach Begleitmedikation									
Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation	N	107	107	107	107	107	107	107	107
	n (%)	31 (29,0)	17 (15,9)	9 (8,4)	5 (4,7)	16 (15,0)	4 (3,7)	6 (5,6)	2 (1,9)
	OR [95 % KI]	0,4696 [0,243; 0,9076]		0,5564 [0,1878; 1,6481]		0,2411 [0,0819; 0,7097]		0,3700 [0,0839; 1,6318]	
	RR [95 % KI]	0,5556 [0,3304; 0,9341]		0,5789 [0,2097; 1,5984]		0,2727 [0,0996; 0,7469]		0,3846 [0,0917; 1,6135]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	SOC	SOC Augenerkrankungen		Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Endokrine Erkrankungen		Endokrine Erkrankungen	
	PT	-		-		-		Cushingoide	
		Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a
	RD [95 % KI]	-0,1308 [-0,2506; -0,0111]		-0,0374 [-0,1128; 0,038]		-0,1121 [-0,198; -0,0263]		-0,0374 [-0,0973; 0,0225]	
	p-Wert	0,0325		0,4079		0,0083		0,2797	
Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation	N	57	59	57	59	57	59	57	59
	n (%)	12 (21,1)	8 (13,6)	7 (12,3)	1 (1,7)	6 (10,5)	1 (1,7)	3 (5,3)	1 (1,7)
	OR [95 % KI]	0,6008 [0,2304; 1,5663]		0,1726 [0,0287; 1,0372]		0,2032 [0,0331; 1,2469]		0,3993 [0,0569; 2,8007]	
	RR [95 % KI]	0,6571 [0,2975; 1,4514]		0,1933 [0,0348; 1,0742]		0,223 [0,0392; 1,268]		0,4142 [0,0633; 2,7090]	
	RD [95 % KI]	-0,0749 [-0,2294; 0,0795]		-0,1059 [-0,2145; 0,0027]		-0,0883 [-0,1918; 0,0151]		-0,0357 [-0,1196; 0,0482]	
	p-Wert	0,3317		0,0306		0,0589		0,3598	
Subgruppen nach AAV-Typ									
Patienten mit GPA	N	90	91	90	91	90	91	90	91
	n (%)	23 (25,6)	19 (20,9)	8 (8,9)	3 (3,3)	11 (12,2)	3 (3,3)	6 (6,7)	1 (1,1)
	OR [95 % KI]	0,7726 [0,3891; 1,5339]		0,3838 [0,1067; 1,3811]		0,2734 [0,0796 0,9393]		0,2155 [0,0356; 1,3035]	
	RR [95 % KI]	0,8207 [0,4853; 1,3879]		0,4073 [0,1214; 1,3663]		0,301 [0,0943; 0,9609]		0,2282 [0,0396; 1,3154]	
	RD	-0,0468		-0,0559		-0,0893		-0,0557	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	SOC	SOC Augenerkrankungen		Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Endokrine Erkrankungen		Endokrine Erkrankungen	
	PT	-		-		-		Cushingoide	
		Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a
	[95 % KI]	[-0,1807; 0,0871]		[-0,1363; 0,0244]		[-0,1773; -0,0012]		[-0,1225; 0,0112]	
	p-Wert	0,4855		0,1325		0,0281		0,0643	
Patienten mit MPA	N	74	75	74	75	74	75	74	75
	n (%)	20 (27,0)	6 (8,0)	8 (10,8)	3 (4,0)	11 (14,9)	2 (2,7)	3 (4,1)	2 (2,7)
	OR	0,2486		0,3777		0,1878		0,6948	
	[95 % KI]	[0,0961; 0,6435]		[0,1041; 1,37]		[0,0459; 0,768]		[0,1327; 3,6374]	
	RR	0,3129		0,4063		0,2145		0,7048	
	[95 % KI]	[0,1375; 0,7119]		[0,122; 1,353]		[0,0567; 0,8109]		[0,1436; 3,4602]	
	RD	-0,1903		-0,0681		-0,122		-0,0139	
	[95 % KI]	[-0,322; -0,0585]		[-0,165; 0,0288]		[-0,2243; -0,0197]		[-0,0852; 0,0574]	
	p-Wert	0,0024		0,1296		0,0092		0,6811	
Patienten mit PR3	N	70	72	70	72	70	72	70	72
	n (%)	23 (32,9)	15 (20,8)	5 (7,1)	1 (1,4)	10 (14,3)	2 (2,8)	5 (7,1)	1 (1,4)
	OR	0,5449		0,2498		0,2043		0,2498	
	[95 % KI]	[0,2580; 1,1508]		[0,0398; 1,5672]		[0,0493; 0,8465]		[0,0398; 1,5672]	
	RR	0,6414		0,2652		0,2315		0,2652	
	[95 % KI]	[0,3696; 1,1130]		[0,0449; 1,5654]		[0,0606; 0,8840]		[0,0449; 1,5654]	
	RD	-0,1202		-0,0575		-0,1151		-0,0575	
	[95 % KI]	[-0,2789; 0,0384]		[-0,1377; 0,0227]		[-0,2195; -0,0107]		[-0,1377; 0,0227]	
	p-Wert	0,1303		0,1133		0,0162		0,1133	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	SOC	SOC Augenerkrankungen		Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Endokrine Erkrankungen		Endokrine Erkrankungen	
	PT	-		-		-		Cushingoide	
		Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a
Patienten mit MPO	N	94	94	94	94	94	94	94	94
	n (%)	20 (21,3)	10 (10,6)	11 (11,7)	5 (5,3)	12 (12,8)	3 (3,2)	4 (4,3)	2 (2,1)
	OR [95 % KI]	0,4516 [0,2016; 1,0115]		0,4462 [0,1547; 1,2866]		0,2525 [0,0744; 0,8569]		0,5435 [0,1127; 2,6204]	
	RR [95 % KI]	0,5122 [0,2577; 1,0181]		0,4783 [0,1803; 1,2683]		0,2800 [0,0886; 0,8847]		0,5556 [0,1216; 2,5389]	
	RD [95 % KI]	-0,1064 [-0,2206; 0,0078]		-0,0638 [-0,1537; 0,0261]		-0,0957 [-0,1826; -0,0089]		-0,0213 [-0,0821; 0,0395]	
	p-Wert	0,0718		0,1900		0,0283		0,6824	
Subgruppen nach AAV-Status									
Patienten mit neuer AAV Diagnose	N	114	115	114	115	114	115	114	115
	n (%)	27 (23,7)	19 (16,5)	12 (10,5)	3 (2,6)	15 (13,2)	4 (3,5)	6 (5,3)	2 (1,7)
	OR [95 % KI]	0,6430 [0,3362; 1,2296]		0,2551 [0,0757; 0,8599]		0,2591 [0,0877; 0,7658]		0,3677 [0,0835; 1,6187]	
	RR [95 % KI]	0,7030 [0,4181; 1,1818]		0,2776 [0,0873; 0,8826]		0,2878 [0,1041; 0,7959]		0,3813 [0,0907; 1,6021]	
	RD [95 % KI]	-0,0716 [-0,1838; 0,0405]		-0,0792 [-0,1513; -0,0070]		-0,0968 [-0,1760; -0,0176]		-0,0352 [-0,0914; 0,0209]	
	p-Wert	0,1905		0,0171		0,0085		0,1710	
	N	50	51	50	51	50	51	50	51

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	SOC	SOC Augenerkrankungen		Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Endokrine Erkrankungen		Endokrine Erkrankungen	
	PT	-		-		-		Cushingoide	
		Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a
Patienten mit AAV Rezidiv	n (%)	16 (32,0)	6 (11,8)	4 (8,0)	3 (5,9)	7 (14,0)	1 (2,0)	3 (6,0)	1 (2,0)
	OR [95 % KI]	0,2987 [0,1088; 0,8199]		0,7457 [0,1743; 3,1906]		0,1723 [0,0285; 1,0415]		0,4031 [0,0572; 2,8428]	
	RR [95 % KI]	0,3863 [0,1701; 0,8775]		0,7627 [0,1993; 2,9181]		0,1961 [0,0355; 1,0838]		0,4202 [0,0646; 2,7347]	
	RD [95 % KI]	-0,2024 [-0,3788; -0,0259]		-0,0212 [-0,1401; 0,0977]		-0,1204 [-0,2436; 0,0028]		-0,0404 [-0,1362; 0,0554]	
	p-Wert	0,0166		0,7152		0,0310		0,3624	
	Subgruppen nach Nierenerkrankung								
Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline	N	134	134	134	134	134	134	134	134
	n (%)	33 (24,6)	14 (10,4)	15 (11,2)	3 (2,2)	17 (12,7)	5 (3,7)	7 (5,2)	3 (2,2)
	OR [95 % KI]	0,3646 [0,1865; 0,7127]		0,2052 [0,0627; 0,6719]		0,2852 [0,1059; 0,7675]		0,4525 [0,1243; 1,6469]	
	RR [95 % KI]	0,4328 [0,2453; 0,7637]		0,2258 [0,0726; 0,7025]		0,3143 [0,1243; 0,7948]		0,4667 [0,1342; 1,6224]	
	RD [95 % KI]	-0,1418 [-0,2387; -0,0449]		-0,0896 [-0,1560; -0,0231]		-0,0896 [-0,1619; -0,0172]		-0,0299 [-0,0826; 0,0229]	
	p-Wert	0,0035		0,0057		0,0128		0,3344	
	N	30	32	30	32	30	32	30	32
	n (%)	10 (33,3)	11 (34,4)	1 (3,3)	3 (9,4)	5 (16,7)	0 (0,0)	2 (6,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	SOC	SOC Augenerkrankungen		Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Endokrine Erkrankungen		Endokrine Erkrankungen	
	PT	-		-		-		Cushingoide	
		Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a
Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline	OR [95 % KI]	1,0443 [0,3223; 16,8936]		2,3333 [0,3719; 2,9323]		0,1095 ^b [0,0178; 0,6722] ^b		0,1223 ^b [0,0075; 2,0040] ^b	
	RR [95 % KI]	1,0278 [0,5233; 2,0189]		2,1897 [0,3451; 13,8958]		0,0853 [0,0049; 1,4787]		0,1877 [0,0094; 3,7544]	
	RD [95 % KI]	0,0104 [-0,2575; 0,2784]		0,0604 [-0,0916; 0,2124]		-0,1667 [-0,3323; -0,0010]		-0,0667 [-0,1882; 0,0549]	
	p-Wert	1,0000		0,6132		0,0220		0,2300	
Subgruppen nach Geschlecht									
Männliche Patienten	N	88	98	88	98	88	98	88	98
	n (%)	26 (29,5)	13 (13,3)	12 (13,6)	4 (4,1)	7 (8,0)	2 (2,0)	3 (3,4)	0 (0,0)
	OR [95 % KI]	0,3724 [0,1791; 0,7743]		0,2914 [0,0952; 0,8922]		0,2815 [0,0653; 1,2139]		0,1180 ^b [0,0121; 1,1527] ^b	
	RR [95 % KI]	0,4577 [0,2539; 0,8250]		0,3235 [0,1145; 0,9138]		0,2995 [0,0737; 1,2173]		0,1284 [0,0067; 2,4505]	
	RD [95 % KI]	-0,1628 [-0,2902; -0,0354]		-0,0955 [-0,1880; -0,0031]		-0,0591 [-0,1330; 0,0147]		-0,0341 [-0,0828; 0,0146]	
	p-Wert	0,0071		0,0335		0,0870		0,1040	
Weibliche Patienten	N	76	68	76	68	76	68	76	68
	n (%)	17 (22,4)	12 (17,6)	4 (5,3)	2 (2,9)	15 (19,7)	3 (4,4)	6 (7,9)	3 (4,4)
	OR	0,7522		0,6057		0,2120		0,5796	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	SOC	SOC Augenerkrankungen		Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Endokrine Erkrankungen		Endokrine Erkrankungen	
	PT	-		-		-		Cushingoide	
		Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a
	[95 % KI]	[0,3340; 1,6943]		[0,1246; 2,9448]		[0,0632; 0,7117]		[0,1514; 2,2184]	
	RR	0,7977		0,6204		0,2522		0,6013	
	[95 % KI]	[0,4171; 1,5257]		[0,1369; 2,8121]		[0,0828; 0,7676]		[0,1709; 2,1155]	
	RD	-0,0472		-0,0232		-0,1533		-0,0348	
	[95 % KI]	[-0,1915; 0,0971]		[-0,1014; 0,0550]		[-0,2691; -0,0374]		[-0,1266; 0,0569]	
	p-Wert	0,5365		0,6838		0,0056		0,5001	
Subgruppen nach Region									
Patienten aus Europa	N	123	109	123	109	123	109	123	109
	n (%)	30 (24,4)	17 (15,6)	12 (9,8)	4 (3,7)	16 (13,0)	1 (0,9)	7 (5,7)	1 (0,9)
	OR	0,5800		0,3805		0,1699 ^b		0,2399 ^b	
	[95 % KI]	[0,3015; 1,1157]		[0,1254; 1,1544]		[0,0633; 0,4559] ^b		[0,0586; 0,9825] ^b	
	RR	0,6471		0,4060		0,1025		0,2256	
	[95 % KI]	[0,3815; 1,0977]		[0,1426; 1,1560]		[0,0197; 0,5347]		[0,0398; 1,2775]	
	RD	-0,0879		-0,0609		-0,1209		-0,0477	
	[95 % KI]	[-0,1986; 0,0227]		[-0,1327; 0,0110]		[-0,1916; -0,0502]		[-0,1011; 0,0056]	
	p-Wert	0,1043		0,0752		0,0002		0,0696	
Patienten aus Europa, Rest der Welt und außer Japan	N	129	121	129	121	129	121	129	121
	n (%)	32 (24,8)	18 (14,9)	14 (10,9)	4 (3,3)	16 (12,4)	2 (1,7)	7 (5,4)	2 (1,7)
	OR	0,5362		0,3051		0,1439		0,3417	
	[95 % KI]	[0,2844; 1,0112]		[0,1027; 0,9059]		[0,0371; 0,5578]		[0,0799; 1,4616]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	SOC	SOC Augenerkrankungen		Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Endokrine Erkrankungen		Endokrine Erkrankungen	
	PT	-		-		-		Cushingoide	
		Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a
	RR [95 % KI]	0,6067 [0,3627; 1,0148]		0,3308 [0,1183; 0,9249]		0,1615 [0,0437; 0,5967]		0,3553 [0,0868; 1,4549]	
	RD [95 % KI]	-0,0993 [-0,2052; 0,0066]		-0,0755 [-0,1459; -0,0050]		-0,1075 [-0,1768; -0,0382]		-0,0377 [-0,0910; 0,0155]	
	p-Wert	0,0581		0,0266		0,0010		0,1738	
Patienten aus Nordamerika	N	25	34	25	34	25	34	25	34
	n (%)	9 (36,0)	7 (20,6)	2 (8,0)	1 (2,9)	4 (16,0)	2 (5,9)	1 (4,0)	0 (0,0)
	OR [95 % KI]	0,4737 [0,1522; 1,4743]		0,4209 [0,0520; 3,4091]		0,3675 [0,0713; 1,8932]		0,0944 ^b [0,0018; 4,9846] ^b	
	RR [95 % KI]	0,5835 [0,2598; 1,3105]		0,4435 [0,0626; 3,1436]		0,4106 [0,0955; 1,7661]		0,2464 [0,0105; 5,8038]	
	RD [95 % KI]	-0,1541 [-0,4209; 0,1127]		-0,0506 [-0,2059; 0,1047]		-0,1012 [-0,2999; 0,0976]		-0,0400 [-0,1515; 0,0715]	
	p-Wert	0,2410		0,5686		0,3858		0,4237	
Patienten aus Japan	N	10	11	10	11	10	11	10	11
	n (%)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	2 (20,0)	1 (9,1)	1 (10,0)	1 (9,1)
	OR [95 % KI]	0,1096 ^b [0,0064; 1,8899] ^b		6,7470 ^b [0,1333; 341,5421] ^b		0,4857 [0,0529; 4,4590]		0,9048 [0,0799; 10,2502]	
	RR [95 % KI]	0,1826 [0,0099; 3,3819]		2,7391 [0,1247; 60,1581]		0,5478 [0,0867; 3,4607]		0,9130 [0,1115; 7,4775]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	SOC	SOC Augenerkrankungen		Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Endokrine Erkrankungen		Endokrine Erkrankungen	
	PT	-		-		-		Cushingoide	
		Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a	Prednison ^a	Avacopan ^a
RD		-0,2000		0,0909		-0,1091		-0,0091	
[95 % KI]		[-0,5434; 0,1434]		[-0,1744; 0,3563]		[-0,5051; 0,2869]		[-0,3564; 0,3382]	
p-Wert		0,2143		1,0000		0,5865		1,0000	

N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: Unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse; PT: Bevorzugte Bezeichnung

^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

^b Peto OR verwendet (Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten)

In der Tabelle 4-219 sind in einer Gesamtschau die unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung dargestellt, die in der Safety-Population eine Signifikanz zwischen den Behandlungsgruppen aufwiesen und bei mindestens 5 % der Patienten der ADVOCATE-Studie auftraten.

Innerhalb der Safety-Population traten bei 43/164 Patienten (26,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 25/166 Patienten (15,1 %) der Avacopan-Gruppe Augenerkrankungen auf, wobei statistisch signifikant ($p = 0,01$) weniger Patienten in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe davon betroffen waren. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden bei 16/164 Patienten (9,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,03$). Bei 22/164 Patienten (13,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe wurden endokrine Erkrankungen festgestellt, die statistisch signifikant ($p = 0,0005$) seltener in der Avacopan-Gruppe auftraten als in der Prednison-Gruppe. 9/164 Patienten (5,5 %) der Prednison-Gruppe und 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe litten in dieser SOC am Cushing Syndrom, wobei der Behandlungsunterschied knapp nicht statistisch signifikant war.

Subgruppen nach Begleitmedikation

In der Subgruppe der Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation erlitten 31/107 Patienten (29,0 %) der Prednison-Gruppe und 17/107 Patienten (15,9 %) der Avacopan-Gruppe Augenerkrankungen. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant ($p = 0,03$). Bei 9/107 Patienten (8,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/107 Patienten (4,7 %) der Avacopan-Gruppe wurden gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) gefunden. Endokrine Erkrankungen wurden bei 16/107 Patienten (15,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/107 Patienten (3,7 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,008$). Innerhalb der endokrinen Erkrankungen litten 6/107 Patienten (5,6 %) der Prednison-Gruppe und 2/107 Patienten (1,9 %) der Avacopan-Gruppe unter dem Cushing Syndrom.

Bei den Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation wurden bei 12/57 Patienten (21,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 8/59 Patienten (13,6 %) der Avacopan-Gruppe Augenerkrankungen festgestellt. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) erlitten 7/57 Patienten (12,3 %) der Prednison-Gruppe und 1/59 Patienten (1,7 %) der Avacopan-Gruppe. Hier wurden statistisch signifikant ($p = 0,03$) weniger Patienten in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe diagnostiziert. Bei 6/57 Patienten (10,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/59 Patienten (1,7 %) der Avacopan-Gruppe wurde von einer endokrinen Erkrankung berichtet. Hier wurde eine statistische Signifikanz zugunsten Avacopans mit einem p-Wert von 0,06 nur knapp verfehlt. Bei 3/57

Patienten (5,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/59 Patienten (1,7 %) der Avacopan-Gruppe wurde das Cushing Syndrom gemeldet.

In den Subgruppen nach Begleitmedikation wurden bei den Patienten mit Rituximab als Begleitmedikation signifikant weniger Patienten in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe mit Augenerkrankungen ($p = 0,03$) und endokrinen Erkrankungen ($p = 0,008$) gemeldet. Mit Cyclophosphamid war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei Patienten, die gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) erlitten, zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,03$). Der Unterschied zwischen den Gruppen bei Patienten mit endokrinen Erkrankungen entging mit einem p-Wert von 0,06 nur knapp einer statistischen Signifikanz zugunsten Avacopans. Zwischen der Avacopan- und Prednison-Gruppe war zwar innerhalb beider Subgruppen nach Begleitmedikation kein weiterer statistisch signifikanter Unterschied, jedoch gab es in beiden Subgruppen in allen weiteren SOC numerisch weniger berichtete UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Insgesamt war das Sicherheitsprofil in der Avacopan behandelten Gruppe besser als in der mit Prednison behandelten Gruppe mit einem leichten Vorteil der Subgruppe mit Rituximab als Begleitmedikation.

Subgruppen nach AAV-Typ

Innerhalb der Subgruppen nach AAV-Typ erlebten 23/90 GPA-Patienten (25,6 %) der Prednison-Gruppe und 19/91 GPA-Patienten (20,9 %) der Avacopan-Gruppe UE in der SOC Augenerkrankungen. Bei 8/90 Patienten (8,9 %) der Prednison-Gruppe und 3/91 Patienten (3,3 %) der Avacopan-Gruppe wurde von gutartigen, bösartigen und nicht spezifizierten Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) berichtet. Endokrine Erkrankungen wurden bei 11/90 GPA-Patienten (12,2 %) der Prednison-Gruppe und 3/91 GPA-Patienten (3,3 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Hier wurden statistisch signifikant ($p = 0,03$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe beschrieben. Davon lagen bei 6/90 GPA-Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/91 GPA-Patienten (1,1 %) der Avacopan-Gruppe das Cushing Syndrom vor. Der Unterschied war hier zugunsten Avacopans zwischen den Gruppen nur knapp statistisch nicht signifikant ($p = 0,06$).

Bei den Patienten mit MPA erlitten 20/74 Patienten (27,0 %) der Prednison-Gruppe und 6/75 MPA-Patienten (8,0 %) der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,002$) weniger Augenerkrankungen in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Bei 8/74 MPA-Patienten (10,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/75 MPA-Patienten (4,0 %) der Avacopan-Gruppe wurden gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) festgestellt. Bei 11/74 Patienten (14,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/75 Patienten (2,7 %) der Avacopan-Gruppe wurden endokrine Erkrankungen berichtet. Hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,009$). Das Cushing Syndrom lag bei 3/74 Patienten (4,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/75 MPA-Patienten (2,7 %) der Avacopan-Gruppe vor.

Bei den Patienten mit PR3 wurden bei 23/70 Patienten (32,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 15/72 Patienten (20,8 %) der Avacopan-Gruppe Augenerkrankungen dokumentiert. 5/70 PR3-Patienten (7,1 %) der Prednison-Gruppe und 1/72 PR3-Patienten (1,4 %) der Avacopan-Gruppe litten an gutartigen, bösartigen und nicht spezifizierten Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen). Endokrine Erkrankungen erlebten 10/70 PR3-Patienten (14,3 %) der Prednison-Gruppe und 2/72 PR3-Patienten (2,8 %) der Avacopan-Gruppe, von denen statistisch signifikant ($p = 0,02$) weniger Patienten in der Avacopan-Gruppe betroffen waren. Bei 5/70 PR3-Patienten (7,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/72 PR3-Patienten (1,4 %) der Avacopan-Gruppe wurde das Cushing Syndrom festgestellt.

In der Subgruppe der Patienten mit MPO wurden bei 20/94 Patienten (21,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/94 MPO-Patienten (10,6 %) der Avacopan-Gruppe Augenerkrankungen diagnostiziert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war hier zugunsten der Avacopan-Behandlung nur knapp statistisch nicht signifikant ($p = 0,07$). 11/94 MPO-Patienten (11,7 %) der Prednison-Gruppe und 5/94 MPO-Patienten (5,3 %) der Avacopan-Gruppe entwickelten gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen). Bei 12/94 MPO-Patienten (12,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/94 MPO-Patienten (3,2 %) der Avacopan-Gruppe wurden endokrine Erkrankungen berichtet. Es lagen statistisch signifikant ($p = 0,03$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe vor. 4/94 MPO-Patienten (4,3 %) der Prednison-Gruppe und 2/94 MPO-Patienten (2,1 %) der Avacopan-Gruppe litten unter dem Cushing Syndrom.

Zusammengefasst wurden in den Subgruppen nach AAV-Typ bei den Patienten mit GPA statistisch signifikant ($p = 0,03$) weniger UE in der Avacopan Gruppe in der SOC der endokrinen Erkrankungen berichtet als in der Prednison-Gruppe. Innerhalb der gleichen SOC wurden nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,06$) weniger cushingoide endokrine Erkrankungen bei Patienten der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe festgestellt. Bei den Patienten mit MPA gab es statistisch signifikant weniger Augenerkrankungen ($p = 0,002$) und endokrine Erkrankungen ($p = 0,009$) in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Bei den Patienten mit PR3 und den Patienten mit MPO war ebenfalls der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Avacopans in der SOC endokrine Erkrankungen statistisch signifikant (PR3 Patienten: $p = 0,02$; MPO Patienten: $p = 0,03$). Innerhalb der Subgruppe der MPO Patienten wurde knapp eine statistische Signifikanz ($p = 0,07$) zwischen den Gruppen zum Vorteil der Avacopan-Behandlung bei Patienten mit Augenerkrankungen verfehlt. In allen weiteren berichteten SOC gab es zwar insgesamt keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, aber die Avacopan-Gruppe wies numerisch immer weniger Patienten als die Prednison-Gruppe auf. Somit war das Sicherheitsprofil der Avacopan-Gruppe besser als das der Prednison-Gruppe. Innerhalb der Subgruppen nach AAV-Typ zeigte sich bei den MPO Patienten ein leicht überlegenes Sicherheitsprofil (Signifikanz zwischen den Gruppen zugunsten Avacopans bei zwei SOC) mit Avacopan als in den anderen Subgruppen, die jeweils vergleichbar waren (Signifikanz zwischen den Gruppen zugunsten Avacopans bei einer SOC).

Subgruppen nach AAV-Status

In der Subgruppe nach AAV-Status wurden bei den Patienten mit neuer AAV Diagnose 27/114 Patienten (23,7 %) der Prednison-Gruppe und 19/115 Patienten (16,5 %) der Avacopan-Gruppe mit UE der SOC Augenerkrankungen protokolliert. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) erlitten 12/114 Patienten (10,5 %) der Prednison-Gruppe und 3/115 Patienten (2,6 %) der Avacopan-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zugunsten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,02$). Endokrine Erkrankungen erlebten 15/114 Patienten (13,2 %) der Prednison-Gruppe und 4/115 Patienten (3,5 %) der Avacopan-Gruppe. Auch hier war das Ergebnis zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,009$). Endokrine Erkrankungen mit der bevorzugten Bezeichnung Cushingoid wurden bei 6/114 Patienten (5,3 %) der Prednison-Gruppe und 2/115 Patienten (1,7 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert.

Bei den Patienten mit einem AAV-Rezidiv gab es 16/50 Patienten (32,0 %) der Prednison-Gruppe und 6/51 Patienten (11,8 %) der Avacopan-Gruppe mit Augenerkrankungen. In der Avacopan-Gruppe wurden hier statistisch signifikant ($p = 0,02$) weniger UE als in der Prednison-Gruppe beschrieben. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden bei 4/50 Patienten (8,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/51 Patienten (5,9 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. UE in der SOC endokrine Erkrankungen wurden bei 7/50 Patienten (14,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/51 Patienten (2,0 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Auch hier lagen statistisch signifikant ($p = 0,03$) weniger UE unter der Therapie mit Avacopan als mit Prednison vor. Das Cushing Syndrom betraf 3/50 Patienten (6,0 %) der Prednison-Gruppe und 1/51 Patienten (2,0 %) der Avacopan-Gruppe.

In den Subgruppen nach AAV-Status wurden bei den Patienten mit AAV Diagnose innerhalb der SOC der gutartigen, bösartigen und nicht spezifizierten Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ($p = 0,02$) und der SOC endokrine Erkrankungen ($p = 0,009$) statistisch signifikant weniger UE in der Avacopan-Gruppe diagnostiziert als in der Prednison-Gruppe. In der Subgruppe der Patienten mit AAV-Rezidiv erlitten in der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant weniger Patienten Augenerkrankungen ($p = 0,02$) und endokrine Erkrankungen ($p = 0,03$). Interessanterweise gab es in allen anderen gemeldeten SOC beider Subgruppen auch numerisch weniger UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Somit war die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe bezüglich des Sicherheitsprofils überlegen. Innerhalb der Subgruppen nach AAV-Status stellte sich keine Überlegenheit einer Subgruppe heraus.

Subgruppen nach Nierenerkrankungen

Bei den Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline wurden 33/134 Patienten (24,6 %) der Prednison-Gruppe und 14/134 Patienten (10,4 %) der Avacopan-Gruppe UE der SOC Augenerkrankungen gemeldet. Mit einer statistischen Signifikanz von $p = 0,004$ wurden in der Avacopan-Gruppe weniger UE als in der Prednison-Gruppe diagnostiziert. Auch innerhalb der SOC der gutartigen, bösartigen und nicht spezifizierten Neubildungen (einschließlich Zysten

und Polypen) erlitten 15/134 Patienten (11,2 %) der Prednison-Gruppe und 3/134 Patienten (2,2 %) der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,006$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe. Endokrine Erkrankungen wurden bei 17/134 Patienten (12,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/134 Patienten (3,7 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. Auch hier war der Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten Avacopans statistisch signifikant ($p = 0,01$). Unter dem Cushing Syndrom litten 7/134 Patienten (12,7 %) der Prednison-Gruppe und 3/134 Patienten (2,2 %) der Avacopan-Gruppe.

In der Subgruppe der Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline erlitten 10/30 Patienten (33,3 %) der Prednison-Gruppe und 11/32 Patienten (34,4 %) der Avacopan-Gruppe Augenerkrankungen. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden bei 1/30 Patienten (3,3 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/32 Patienten (9,4 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Endokrine Erkrankungen erlebten statistisch signifikant ($p = 0,02$) weniger Patienten der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe, nämlich insgesamt 5/30 Patienten (16,7 %) der Prednison-Gruppe und kein Patient der Avacopan-Gruppe. Innerhalb der gleichen SOC wurde das Cushing Syndrom bei 2/30 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei keinem Patienten der Avacopan-Gruppe gemeldet.

Zusammengefasst wurden in den Subgruppen nach Nierenerkrankung bei den Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline statistisch signifikant weniger UE innerhalb der SOC der Augenerkrankungen ($p = 0,004$), gutartigen, bösartigen und nicht spezifizierten Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ($p = 0,006$) und der SOC endokrinen Erkrankungen ($p = 0,01$) festgestellt. Innerhalb der Subgruppe der Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline war lediglich der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der SOC der endokrinen Erkrankungen zugunsten der Avacopan-Behandlung statistisch signifikant ($p = 0,02$). Ebenfalls zum Vorteil der Avacopan-Behandlung konnten in allen weiteren SOC beider Subgruppen nach Nierenerkrankung numerische Vorteile der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe diagnostiziert werden. Im Vergleich zwischen den Subgruppen war das Sicherheitsprofil der Patienten mit Nierenerkrankung mit der Behandlung mit Avacopan besser als in der Subgruppe der Patienten ohne Nierenerkrankung zur Baseline.

Subgruppen nach Geschlecht

Männliche Patienten der Avacopan-Gruppe erlitten statistisch signifikant seltener UE in der SOC Augenerkrankungen ($p = 0,007$) und gutartigen, bösartigen und nicht spezifizierten Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ($p = 0,03$) als männliche Patienten der Prednison-Gruppe. Augenerkrankungen wurden bei 26/88 Patienten (29,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 13/98 Patienten (13,3 %) der Avacopan-Gruppe gemeldet. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) kamen bei 12/88 Patienten (13,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/98 Patienten (4,1 %) der Avacopan-Gruppe vor. Bei 7/88 Patienten (8,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/98 Patienten (2,0 %) der Avacopan-Gruppe wurden endokrine Erkrankungen berichtet. Hier war der Unterschied mit

einem p-Wert von 0,09 zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Avacopans nur knapp statistisch nicht-signifikant. Das Cushing Syndrom wurden bei 3/88 Patienten (3,4 %) der Prednison-Gruppe und bei keinem Patienten der Avacopan-Gruppe beschrieben.

Bei den weiblichen Patienten wurden 17/76 Patienten (22,4 %) der Prednison-Gruppe und 12/68 Patienten (17,6 %) der Avacopan-Gruppe mit Augenerkrankungen gemeldet. UE innerhalb der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) erlitten 4/76 Patienten (5,3 %) der Prednison-Gruppe und 2/68 Patienten (2,9 %) der Avacopan-Gruppe. Endokrine Erkrankungen wurden bei 15/76 Patienten (19,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/68 Patienten (4,4 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Hier wurden statistisch signifikant ($p = 0,006$) weniger UE bei den Patienten mit Avacopan-Behandlung als mit Prednison-Behandlung beschrieben. Innerhalb der SOC endokrine Erkrankungen erlitten 6/76 Patienten (7,9 %) der Prednison-Gruppe und 3/68 Patienten (4,4 %) der Avacopan-Gruppe das Cushing Syndrom.

Insgesamt erlebten in den Subgruppen nach Geschlecht statistisch signifikant weniger männliche Patienten der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe UE der SOC Augenerkrankungen ($p = 0,006$) und gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ($p = 0,006$). Mit einem p-Wert von 0,09 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei den männlichen Patienten in der SOC der endokrinen Erkrankungen zugunsten Avacopans nur knapp statistisch nicht-signifikant. Bei den weiblichen Patienten wurden insgesamt statistisch signifikant weniger Patienten in der SOC der endokrinen Erkrankungen diagnostiziert. Zwar gab es in beiden Subgruppen nach Geschlecht keinen weiteren signifikanten Unterschied, jedoch war die Avacopan-Gruppe numerisch der Prednison-Gruppe überlegen. Das Sicherheitsprofil der Avacopan-Gruppe ist somit in den Subgruppen nach Geschlecht besser als das der Prednison-Gruppe. Im Vergleich zwischen den Subgruppen haben die männlichen Patienten ein etwas besseres Sicherheitsprofil zugunsten Avacopans als die weiblichen Patienten.

Subgruppen nach Region

In der Subgruppe der Patienten aus Europa erlitten 30/123 Patienten (24,4 %) der Prednison-Gruppe und 17/109 Patienten (15,6 %) der Avacopan-Gruppe UE der SOC Augenerkrankungen. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden bei 12/123 Patienten (9,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/109 Patienten (3,7 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Zugunsten Avacopans war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,08$). Endokrine Erkrankungen wurden bei 16/123 Patienten (13,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/109 Patienten (1,9 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. Hier wurden statistisch signifikant ($p = 0,0002$) weniger Patienten in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe diagnostiziert. Innerhalb derselben SOC wurden bei 7/123 Patienten (5,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/109 Patienten (1,9 %) der Avacopan-Gruppe das Cushing

Syndrom festgestellt. Hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit einem p-Wert von 0,07 nur knapp statistisch nicht-signifikant.

Bei den Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan wurden 32/129 Patienten (24,8 %) der Prednison-Gruppe und 18/121 Patienten (14,9 %) der Avacopan-Gruppe mit Augenerkrankungen gemeldet. Hier war der Unterschied zugunsten Avacopans statistisch nur knapp nicht-signifikant ($p = 0,06$). Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden bei 14/129 Patienten (10,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 4/121 Patienten (3,3 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Dabei gab es statistisch signifikant ($p = 0,03$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe. Ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,001$) weniger UE wurden in der Avacopan-Gruppe der SOC der endokrinen Erkrankungen bei 16/129 Patienten (12,4 %) der Prednison-Gruppe und 2/121 Patienten (1,7 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Das Cushing Syndrom erlebten 7/129 Patienten (5,4 %) der Prednison-Gruppe und 2/121 Patienten (1,7 %) der Avacopan-Gruppe.

Bei den Patienten aus Nordamerika waren 9/25 Patienten (36,0 %) der Prednison-Gruppe und 7/34 Patienten (20,6 %) der Avacopan-Gruppe von Augenerkrankungen betroffen. 2/25 Patienten (8,0 %) der Prednison-Gruppe und 1/34 Patienten (2,9 %) der Avacopan-Gruppe erlitten gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen). Endokrine Erkrankungen wurden bei 4/25 Patienten (16,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 2/34 Patienten (5,9 %) der Avacopan-Gruppe berichtet. UE der endokrinen Erkrankungen mit dem Cushing Syndrom als bevorzugte Bezeichnung erlitten 1/25 Patienten (4,0 %) der Prednison-Gruppe und kein Patient der Avacopan-Gruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen konnte bei den Patienten aus Nordamerika nicht beobachtet werden.

In der Subgruppe der japanischen Patienten erlitten 2/10 Patienten (20,0 %) der Prednison-Gruppe und kein Patient der Avacopan-Gruppe Augenerkrankungen. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden bei keinem Patienten der Prednison-Gruppe und 1/11 Patient (9,1 %) der Avacopan-Gruppe diagnostiziert. Bei 2/10 Patienten (20,0 %) der Prednison-Gruppe und bei 1/11 Patienten (9,1 %) der Avacopan-Gruppe wurden endokrine Erkrankungen festgestellt, wobei 1/10 Patienten (10,0 %) der Prednison-Gruppe und 1/11 Patienten (9,1 %) der Avacopan-Gruppe das Cushing Syndrom vorwies. Auch bei den japanischen Patienten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gesehen.

Insgesamt wurden in den Subgruppen nach Region bei den europäischen Patienten statistisch signifikant ($p = 0,0002$) weniger UE in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe in der SOC der endokrinen Erkrankungen festgestellt. Knapp statistisch nicht-signifikant war der Unterschied zugunsten Avacopans in den SOC der gutartigen, bösartigen und nicht spezifizierten Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ($p = 0,8$) und der cushingoiden endokrinen Erkrankungen ($p = 0,07$). Bei den Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan konnte eine statistische Signifikanz zugunsten der Avacopan-Behandlung in den SOC der gutartigen, bösartigen und nicht spezifizierten Neubildungen (einschließlich

Zysten und Polypen) ($p = 0,03$) und der endokrinen Erkrankungen ($p = 0,001$) erzielt werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen der SOC der Augenerkrankungen war nur knapp statistisch nicht-signifikant ($p = 0,06$). Bei den Patienten aus Nordamerika und den Patienten aus Japan wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erzielt. Jedoch wurden bei den nordamerikanischen Patienten in der Avacopan-Gruppe in allen Fällen numerisch weniger UE festgestellt. Bei den japanischen Patienten war dies innerhalb der SOC der Augenerkrankungen und der endokrinen Erkrankungen auch der Fall. Innerhalb der SOC der gutartigen, bösartigen und nicht spezifizierten Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurde lediglich 1/11 Patienten in der Avacopan-Gruppe und kein Patient der Prednison-Gruppe gemeldet. Bezüglich des Cushing Syndroms fielen keine Unterschiede in Abhängigkeit der Region und der Behandlungsarme auf. Insgesamt wurde die Überlegenheit der Avacopan-Gruppe bezüglich des Sicherheitsprofils in den Subgruppen nach Region deutlich. Im Vergleich zwischen den Subgruppen hatten die Patienten aus Europa und dem Rest der Welt außer Japan das beste Sicherheitsprofil zugunsten Avacopans, dann die Patienten aus Europa, die Patienten aus Nordamerika und zum Schluss die Patienten aus Japan, bei denen das Sicherheitsprofil eher vergleichbar ausfiel.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-220: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Quellen
CL010_168 (ADVOCATE)	NCT02994927 (109) EUCTR2016-001121-14-AT (103)
CL002_168 (CLEAR)	NCT01363388 (108) EUCTR2011-001222-15-GB (102)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.1.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.1.1.1 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-221: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-222: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-223: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-224: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-225: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.1.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.1.1.1 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-226: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-227: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-228: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-229: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.1.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.1.1.1 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-230: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-231: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Avacopan (Tavneos®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Somit gilt der Zusatznutzen 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 müssen daher nicht erbracht werden (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO des G-BA).

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avacopan (Tavneos®) in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema bei erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) wurden die beiden randomisierten, verblindeten, kontrollierten klinischen Zulassungsstudien ADVOCATE und CLEAR herangezogen. Hierbei handelt es sich um vergleichende Studien der bestmöglichen Evidenzstufe (Ib). Das Verzerrungspotential beider Studien wird als niedrig eingestuft. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Avacopan / Tavneos® wurden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berücksichtigt. In der Kategorie Mortalität wurden keine Daten erhoben. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten.

Aufgrund der sich aus dem Studiendesign ergebenden hohen qualitativen Ergebnissicherheit liefern die Ergebnisse der beiden Studien ADVOCATE und CLEAR einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Avacopan (Tavneos®) gegenüber Prednison.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Tabelle 4-232: Übersicht der im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Avacopan

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ADVOCATE-Studie	CLEAR-Studie
Mortalität	-	-	-	-
Morbidität	Therapieansprechen	BVAS	X	X
	Anhaltende Remission	BVAS	X	-
	Frühe Remission	BVAS	X	-
	Rezidive		X	-
	GTI	Worsening und Improvement Score	X	-
	Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden		X	X
	Kumulative		X	X

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ADVOCATE-Studie	CLEAR-Studie
	Glukokortikoid-Gesamtdosis			
	Nierenfunktion	eGFR	X	X
	Albuminurie	UACR	X	X
	Entzündungsaktivität der Niere	MCP-1	X	X
	Organschäden	VDI	X	X
	ANCA-Status		X	X
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EQ-5D-5L (VAS- und Index-Wert)	X	X
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Allgemeine Lebensqualität	SF-36	X	X
Allgemeine Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	UE	X	X
		SUE	X	X
		UE nach Kausalität	X	X

Morbidität

Therapieansprechen

Tabelle 4-233: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Therapieansprechen in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^c				
Stratifizierte Analyse^d				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	115 (70,1)	120 (72,3)	-	
95 %-KI ^e	62,5; 77,0	64,8; 78,9	-	
Unterschied (%)	-	-	2,2	
p-Wert (non-Inferiorität) ^f	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^g	-	-	0,2387	
Unstratifizierte Analyse				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	115 (70,1)	120 (72,3)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
95 %-KI ^e	62,5; 77,0	64,8; 78,9	-	
Unterschied (%)	-	-	2,2	
p-Wert (non-Inferiorität) ^f	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^g	-	-	0,3318	
OR ^h	-	-	1,1106	
OR 95 %-KI	-	-	0,6909; 1,7854	
RR	-	-	1,0308	
RR 95 %-KI	-	-	0,8990; 1,1819	
RD	-	-	0,0217	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0821; 0,1254	
Sensitivitätsanalyseⁱ				
N	139	132	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	113 (81,3)	110 (83,3)	-	
95 %-KI ^j	73,8; 87,4	75,9; 89,3	-	
Unterschied (%)	-	-	2	
p-Wert (non-Inferiorität) ^f	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^g	-	-	0,2128	
OR ^h	-	-	1,1466	
OR 95 %-KI	-	-	0,6169; 2,1314	
RR	-	-	1,0250	
RR 95 %-KI	-	-	0,9183; 1,1441	
RD	-	-	0,0204	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0778; 0,1186	
Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: Begleitmedikation Rituximab				
N	107	107	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	81 (75,7)	83 (77,6)	-	
95 %-KI ^e	66,5; 83,5	68,5; 85,1	-	
Unterschied (%)	-	-	1,9	
95 %-KI	-	-	-9,5; 13,2	
p-Wert ^k	-	-	0,8717	
OR ^h	-	-	1,1082	
OR 95 %-KI	-	-	0,5911; 2,0774	
RR	-	-	1,0245	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
RR 95 %-KI	-	-	0,8843; 1,1870	
RD	-	-	0,0187	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1040; 0,1414	
Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: Begleitmedikation Cyclophosphamid				
N	57	59	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	34 (59,6)	37 (62,7)	-	
95 %-KI ^e	45,8; 72,4	49,1; 75,0	-	
Unterschied (%)	-	-	3,1	
95 %-KI	-	-	-14,7; 20,8	
p-Wert ^k	-	-	0,8825	
OR ^h	-	-	1,1353	
OR 95 %-KI	-	-	0,5415 2,3801	
RR	-	-	1,0504	
RR 95 %-KI	-	-	0,7883; 1,3997	
RD	-	-	0,0306	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1640; 0,2252	
Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: PR3 ANCA				
N	70	72	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	50 (71,4)	51 (70,8)	-	
95 %-KI ^e	59,4; 81,6	58,9; 81,0	-	
Unterschied (%)	-	-	-0,6	
95 %-KI	-	-	-15,5; 14,3	
p-Wert ^k	-	-	1,0000	
OR ^h	-	-	0,9724	
OR 95 %-KI	-	-	0,4739; 1,9953	
RR	-	-	0,9917	
RR 95 %-KI	-	-	0,8056; 1,2207	
RD	-	-	-0,0060	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1691; 0,1572	
Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: MPO ANCA				
N	94	94	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	65 (69,1)	69 (73,4)	-	
95 %-KI ^e	58,8; 78,3	63,3; 82,0	-	
Unterschied (%)	-	-	4,3	
95 %-KI	-	-	-8,7; 17,2	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
p-Wert ^k	-	-	0,6287	
OR ^h	-	-	1,2275	
OR 95 %-KI	-	-	0,6549; 2,3009	
RR	-	-	1,0611	
RR 95 %-KI	-	-	0,8857; 1,2711	
RD	-	-	0,0426	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0973; 0,1824	
Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: AAV neu diagnostiziert				
N	114	115	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	76 (66,7)	76 (66,1)	-	
95 %-KI ^e	57,2; 75,2	56,7; 74,7	-	
Unterschied (%)	-	-	-0,6	
95 %-KI	-	-	-12,8; 11,7	
p-Wert ^k	-	-	1,0000	
OR ^h	-	-	0,9747	
OR 95 %-KI	-	-	0,5649; 1,6816	
RR	-	-	0,9913	
RR 95 %-KI	-	-	0,8253; 1,1908	
RD	-	-	-0,0058	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1369; 0,1253	
Anteil an Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: AAV Rezidiv				
N	50	51	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	39 (78,0)	44 (86,3)	-	
95 %-KI ^e	64,0; 88,5	73,7; 94,3	-	
Unterschied (%)	-	-	8,3	
95 %-KI	-	-	-6,6; 23,1	
p-Wert ^k	-	-	0,4086	
OR ^h	-	-	1,7274	
OR 95 %-KI	-	-	0,6262; 4,7656	
RR	-	-	1,1047	
RR 95 %-KI	-	-	0,9214; 1,3245	
RD	-	-	0,0827	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0857; 0,2512	
CLEAR-Studie				
Reduktion BVAS um 50 %^l				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
N	20	21	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	14 (70)	17 (81)	-	
Unterschied in Prozent	-	11,0	-	
95 %-KI	-	-	-11,0; 32,9	
p-Wert (non-Inferiorität) ^m	-	-	0,0102	
p-Wert (Superiorität) ⁿ	-	-	0,2061	
Erreichen des BVAS von Null				
N	20	21	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	8 (40)	7 (33,3)	-	
Unterschied in Prozent	-	-6,7	-	
95 %-KI	-	-	-31,4; 18,1	
p-Wert (non-Inferiorität) ^m	-	-	0,1875	
p-Wert (Superiorität) ⁿ	-	-	0,6713	
BVAS-Wert zur Baseline^o				
N	20	21	-	-
n (%)	20 (100)	21 (100)	-	
MW	13,6	13,6	-	
SD	6,08	6,46	-	
Min	3	1	-	
Median	13,5	13,0	-	
Max	29	28	-	
Prozentuale Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^o				
N	20	21	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	19 (95)	19 (90,5)	-	
MW	-56,45	-73,01	-	
SD	62,100	29,464	-	
Min	-100,0	-100,0	-	
Median	-87,50	-71,643	-	
Max	100,0	-40,0	-	
p-Wert (MMRM-Analyse) ^p	-	-	0,1893	
LS-MW (MMRM-	-	-	-15,91	

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Analyse) ^p				
95 %-KI (MMRM-Analyse) ^p	-	-	-39,75; 7,93	
p-Wert (ANCOVA) ^q	-	-	0,2309	
LS-MW (ANCOVA) ^q	-	-	-16,66	
95 %-KI (ANCOVA) ^q	-	-	-44,24; 10,92	

N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; ANCOVA: Analysis of Covariance

^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und 60 mg Prednison; in der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo.

^c In der ADVOCATE-Studie war Therapiesprechen definiert als Remission der Erkrankung auf der Basis einer BVAS-Bewertung im Gesamtscore von null Punkten und der Tatsache, dass keine Glukokortikoid-Behandlung zur Behandlung von AAV während des 4-Wochen-Zeitraums vor und einschließlich der Woche 26 erfolgte.

^d Die Stratifizierungsfaktoren beruhen auf den Variablen, die zur Randomisierung herangezogen wurden. Es handelt sich um den AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), den AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).

^e Die Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle beruht auf der Clopper und Pearson-Methode.

^f Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als -0,20 ist (d.h. $p < 0,05$ für den Nicht-Unterlegenheits-Test) und die Remissionsrate der Avacopan-Gruppe in Woche 26 mindestens 40 % beträgt, wird die Avacopan-Gruppe als nicht unterlegen gegenüber der Prednison-Gruppe erachtet.

^g Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als 0,0 ist (d. h. $p < 0,05$ für den Überlegenheitstest), wird die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe als überlegen angesehen.

^h Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten.

ⁱ Bei dieser Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten, die innerhalb der ersten 26 Wochen der Studie mehr als 1460 mg Prednisonäquivalent einnahmen, aus der Analyse ausgeschlossen.

^j Die Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle beruht auf der Wald-Methode.

^k Die p-Werte sind zweiseitig und werden aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet.

^l Das Therapieansprechen wurde definiert als ein um mindestens 50 % verringerter BVAS-Wert im Vergleich zur Baseline. Zudem durfte der Patient keine Verschlechterung in jeglichem Körpersystem-Subscore aufweisen.

^m Wenn die untere Schranke des 1-seitigen 95 %-Konfidenzintervalls für die Differenz (Avacopan minus Kontrollgruppe) größer als -0,20 ist, wird die Avacopan-Gruppe als nicht unterlegen gegenüber der Placebo-Gruppe angesehen.

ⁿ Wenn die untere Schranke größer als 0,0 ist, wird die jeweilige Avacopan-Gruppe als der Placebo-Gruppe beim Erreichen des Therapieansprechens überlegen angesehen.

^o Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.

^p In der MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate.

^q Bei der ANCOVA wurden die Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und

Statistik	Prednison ^{a, b}	Avacopan ^{a, b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate genutzt.				

Sowohl in der stratifizierten als auch in der unstratifizierten Analyse war das Therapieansprechen der Patienten der ADVOCATE-Studie in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit einer Remission zu Studienwoche 26 lag bei 115/164 Patienten (70,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 120/166 Patienten (72,3 %) der Avacopan-Gruppe. Avacopan war Prednison statistisch nicht unterlegen ($p_{\text{inf}} < 0,0001$). In der Sensitivitätsstudie, in der Patienten mit einer Dosis von mehr als 1460 mg Prednisonäquivalent ausgeschlossen wurden, wurden diese Ergebnisse bestätigt, wobei die Anzahl an Patienten mit einer Remission in beiden Behandlungsarmen höher lag.

In Abhängigkeit aller untersuchten Stratifizierungsfaktoren lag kein Unterschied zwischen Prednison und Avacopan hinsichtlich des Therapieansprechens vor. Die Anzahl der Patienten, die eine Remission zu Woche 26 erlebten, war zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar, es lagen keine signifikanten Unterschiede vor. Während der AAV Status PR3-ANCA bzw. MPO-ANCA ebenfalls zu vergleichbaren Ergebnissen führte, hatten die Begleitmedikation und der AAV Status auf das Ausmaß des Therapieansprechens einen Effekt: Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden (83/107 Avacopan Patienten bzw. 77,6 %), und Patienten mit einem Rezidiv (44/51 Avacopan Patienten bzw. 86,3 %) erreichten anteilig höher eine Remission als Patienten, die Cyclophosphamid erhielten (37/59 Avacopan Patienten bzw. 62,7 %), oder neu diagnostiziert waren (76/115 Avacopan Patienten bzw. 66,1 %).

In der CLEAR-Studie wurde das Therapieansprechen über zwei verschiedene Methoden bewertet. Im Vergleich zur Prednison-Gruppe (14/20 Patienten (70 %)) wurden unter der Therapie mit Avacopan mehr Patienten ermittelt, deren BVAS sich im Vergleich zur Baseline um 50 % reduziert hatte (17/21 Patienten (81 %)). Im Vergleich zur Prednison-Gruppe war der prozentuale Unterschied der BVAS-Reduktion um 50 % mit 11 % (90 %-KI = [-11,0; 32,9]; $p_{\text{non-Inferiorität}} = 0,0102$) statistisch signifikant. Generell erreichten die Patienten der CLEAR-Studie eher eine Reduktion des BVAS um 50 % als einen BVAS von Null. Bei dieser Betrachtung lagen zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. In der Responderanalyse reduzierte sich der BVAS-Wert im Schnitt an Studientag 85 im Vergleich zur Baseline in der Prednison-Gruppe bei 19/20 Patienten um -56,45 % (SD = 62,1) und bei von 19/21 Patienten der Avacopan-Gruppe um -73,01 % (SD = 29,46). Sowohl eine MMRM- als auch eine Sensitivitätsanalyse (ANCOVA) konnten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede nachweisen.

Trotz der unter Avacopan beobachteten Verbesserung des Therapieansprechens konnte im Vergleich zur Prednison-Behandlung kein Zusatznutzen von Avacopan im Endpunkt Therapieansprechens abgeleitet werden.

Anhaltende Remission

Tabelle 4-234: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt anhaltende Remission in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^b				
Stratifizierte Analyse^c				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	90 (54,9)	109 (65,7)	-	
95 %-KI ^d	46,9; 62,6	57,9; 72,8		
Unterschied (%)	-	-	10,8	
p-Wert (non-Inferiorität) ^e	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^f	-	-	0,0066	
Unstratifizierte Analyse				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	90 (54,9)	109 (65,7)	-	
95 %-KI ^d	46,9; 62,6	57,9; 72,8	-	
Unterschied (%)	-	-	10,8	
p-Wert (non-Inferiorität) ^e	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^f	-	-	0,0220	
OR ^g	-	-	1,5677	
OR 95 %-KI	-	-	1,0070; 2,4405	
RR	-	-	1,1954	
RR 95 %-KI	-	-	1,0021; 1,4260	
RD	-	-	0,1078	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0032; 0,2189	
Sensitivitätsanalyse^h				
N	119	138	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	86 (72,3)	104 (75,4)	-	
95 %-KI ⁱ	63,3; 80,1	67,3; 82,3	-	
Unterschied (%)	-	-	3,1	
p-Wert (non-Inferiorität) ^e	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^f	-	-	0,1772	
OR ^g	-	-	1,1731	
OR 95 %-KI	-	-	0,6739; 2,0419	
RR	-	-	1,0424	
RR 95 %-KI	-	-	0,9009; 1,2061	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
RD	-	-	0,0309	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0848; 0,1466	
Patienten mit BVAS = 0 zu Studienwoche 26 und 52				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	114 (69,5)	130 (78,3)	-	
95 %-KI ^d	61,9; 76,5	71,3; 84,3	-	
Unterschied (%)	-	-	8,8	
p-Wert (non-Inferiorität) ^e	-	-	< 0,0001	
p-Wert (Superiorität) ^f	-	-	0,0223	
OR ^g	-	-	1,5769	
OR 95 %-KI	-	-	0,9619; 2,5850	
RR	-	-	1,1260	
RR 95 %-KI	-	-	0,9901; 1,2807	
RD	-	-	0,0880	
RD 95 %-KI	-	-	-0,0124; 0,1884	
Begleitmedikation Rituximab				
N	107	107	-	Geringer Zusatznutzen
n (%)	60 (56,1)	76 (71,0)	-	
95 %-KI ^d	46,1; 65,7	61,5; 79,4	-	
Unterschied (%)	-	-	15	
95 %-KI	-	-	2,2; 27,7	
p-Wert ^j	-	-	0,0331	
OR ^g	-	-	1,9067	
OR 95 %-KI	-	-	1,0863; 3,3468	
RR	-	-	1,2645	
RR 95 %-KI	-	-	1,0295; 1,5530	
RD	-	-	0,1495	
RD 95 %-KI	-	-	0,0128; 0,2863	
Begleitmedikation Cyclophosphamid				
N	57	59	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	30 (52,6)	33 (55,9)	-	
95 %-KI ^d	39,0; 66,0	42,4; 68,8	-	
Unterschied (%)	-	-	3,3	
95 %-KI	-	-	-14,8; 21,4	
p-Wert ^j	-	-	0,8647	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
OR ^g	-	-	1,1398	
OR 95 %-KI	-	-	0,5522; 2,3528	
RR	-	-	1,0614	
RR 95 %-KI	-	-	0,7627; 1,4772	
RD	-	-	0,0330	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1655; 0,2315	
PR3 ANCA				
N	70	72	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	40 (57,1)	43 (59,7)	-	
95 %-KI ^d	44,7; 68,9	47,5; 71,1	-	
Unterschied (%)	-	-	2,6	
95 %-KI	-	-	-13,6; 18,8	
p-Wert ^j	-	-	0,8875	
OR ^g	-	-	1,1105	
OR 95 %-KI	-	-	0,5723; 2,1546	
RR	-	-	1,0444	
RR 95 %-KI	-	-	0,7932; 1,3752	
RD	-	-	0,0258	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1504; 0,2020	
MPO ANCA				
N	94	94	-	Geringer Zusatznutzen
n (%)	50 (53,2)	66 (70,2)	-	
95 %-KI ^d	42,6; 63,6	59,9; 79,2	-	
Unterschied (%)	-	-	17	
95 %-KI	-	-	3,3; 30,7	
p-Wert ^j	-	-	0,0244	
OR ^g	-	-	2,0561	
OR 95 %-KI	-	-	1,1332; 3,7307	
RR	-	-	1,3168	
RR 95 %-KI	-	-	1,0471; 1,6560	
RD	-	-	0,1702	
RD 95 %-KI	-	-	0,0227; 0,3177	
AAV neu diagnostiziert				
N	114	115	-	Kein Zusatznutzen
n (%)	66 (57,9)	70 (60,9)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
95 %-KI ^d	48,3; 67,1	51,3; 69,8	-	belegbar
Unterschied (%)	-	-	3	
95 %-KI	-	-	-9,7; 15,7	
p-Wert ^f	-	-	0,7461	
OR ^g	-	-	1,1301	
OR 95 %-KI	-	-	0,6683; 1,9108	
RR	-	-	1,0510	
RR 95 %-KI	-	-	0,8492; 1,3007	
RD	-	-	0,0297	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1061; 0,1656	
AAV Rezidiv				
N	50	51	-	Beträchtlicher Zusatznutzen
n (%)	24 (48,0)	39 (76,5)	-	
95 %-KI ^d	33,7; 62,6	62,5; 87,2	-	
Unterschied (%)	-	-	28,5	
95 %-KI	-	-	10,4; 46,6	
p-Wert ^f	-	-	0,0060	
OR ^g	-	-	3,4180	
OR 95 %-KI	-	-	1,4749; 7,9207	
RR	-	-	1,5809	
RR 95 %-KI	-	-	1,1462; 2,1805	
RD	-	-	0,2847	
RD 95 %-KI	-	-	0,0840; 0,4854	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio</p> <p>^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Der Anteil der Patienten, die eine anhaltende Krankheitsremission in Woche 52 erreichen, ist definiert als Remission in Woche 26 ohne Rückfall in Woche 52 (basierend auf einem BVAS-Gesamtscore von null Punkten und keine Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung von AAV innerhalb von vier Wochen vor Woche 26 und vor Woche 52).</p> <p>^c Die Stratifizierungsfaktoren beruhen auf den Variablen, die zur Randomisierung herangezogen wurden. Es handelt sich um den AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), den AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).</p> <p>^d Die Berechnung der Konfidenzintervalle beruht auf der Clopper-Pearson Methode.</p> <p>^e Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als -0,20 ist (d.h. $p < 0,05$ für den Nicht-Unterlegenheits-Test) und die Remissionsrate der Avacopan-Gruppe in Woche 26 mindestens 40 % beträgt, wird die Avacopan-Gruppe als nicht unterlegen gegenüber der Prednison-Gruppe erachtet.</p>				

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
^f Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als 0,0 ist (d. h. $p < 0,05$ für den Überlegenheitstest), wird die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe als überlegen angesehen. ^g Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten. ^h Die Sensitivitätsanalyse basiert auf der stratifizierten Analyse und schließt die Patienten aus, die eine Dosis von 560 mg Prednisonäquivalent in Form nicht-studienbegleitender Glukokortikoide von Woche 26 bis Woche 52 bekommen haben. ⁱ Die Berechnung der Konfidenzintervalle beruht auf der Wald-Methode. ^j Die p-Werte sind zweiseitig und werden aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet.				

In der ADVOCATE-Studie mussten die Patienten sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu Studienwoche 52 einen BVAS-Gesamtscore von null Punkten vorweisen, um per Definition eine anhaltende Remission vorliegen zu haben. Es zeigte sich, dass die Patienten unter der Behandlung mit Avacopan häufiger eine anhaltende Remission erreichten als Patienten, die mit Prednison behandelt wurden. In der unstratifizierten Analyse beispielsweise lag bei 90/160 Patienten (54,9 %) der Prednison-Gruppe und bei 109/166 Patienten (65,7 %) der Avacopan-Gruppe eine anhaltende Remission vor. In der stratifizierten, unstratifizierten und in der Responderanalyse war der Behandlungsvorteil von Avacopan statistisch signifikant (stratifizierte Analyse: $p_{\text{sup}} = 0,0066$; unstratifizierte Analyse: $RR = 1,194$; RR 95 %-KI = [1,0021; 1,4260]; $p_{\text{sup}} = 0,0220$; Responderanalyse: $p_{\text{sup}} = 0,0223$). Bei der Sensitivitätsanalyse, bei der Patienten mit hoch-dosiertem Prednisonäquivalent ausgeschlossen worden waren, war Avacopan Prednison statistisch nicht unterlegen ($p_{\text{inf}} < 0,0001$). Außerdem wurde gezeigt, dass unter Avacopan-Behandlung statistisch signifikant mehr Patienten zu Studienwoche 26 und 52 einen BVAS-Gesamtscore von null Punkten vorwiesen ($RR = 1,1260$; RR 95 %-KI: [0,9901; 1,2807]; $p_{\text{sup}} = 0,0223$). Damit wurde belegt, dass Avacopan im Vergleich zu Prednison deutlich die anhaltende Remission der Patienten erhöht.

In Abhängigkeit der Stratifizierungsfaktoren zeigte sich sowohl bei den Patienten nach Begleitmedikation, bei den Patienten nach AAV Typ und AAV Status, dass die Patienten anteilig mehr unter der Avacopan-Behandlung eine anhaltende Remission erreichten als unter der Behandlung mit Prednison. Während bei Patienten mit Cyclophosphamid als Begleitmedikation, bei PR3-Patienten und Patienten mit neuer AAV Diagnose der Behandlungsunterschied zwischen Avacopan und Prednison nicht statistisch signifikant war, haben insbesondere Patienten mit der Begleitmedikation Rituximab, MPO-Patienten und Patienten mit einem AAV Rezidiv signifikant häufiger unter Avacopan eine anhaltende Remission erreicht. Bei Patienten mit der Begleitmedikation Rituximab betrug der Behandlungsunterschied 15 % zugunsten Avacopans ($RR = 1,2645$; RR 95 %-KI = [1,0925; 1,5530]; $p = 0,0331$), bei MPO-Patienten 17 % zugunsten Avacopans ($RR = 1,3168$; RR 95 %-KI = [1,0471; 1,6560]; $p = 0,0244$) und bei Patienten mit einem AAV Rezidiv 28,5 % zugunsten Avacopans ($RR = 1,5809$; RR 95 %-KI = [1,1462; 2,1805]; $p = 0,0060$).

In der ADVOCATE Studie war der Anteil an Patienten der Avacopan-Gruppe mit einer anhaltenden Remission deutlich und statistisch signifikant größer als in der Prednison-Gruppe.

Somit zeigte sich unter der Behandlung mit Avacopan eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, sodass für den Endpunkt anhaltende Remission ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Avacopan bei erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA abgeleitet wird. In der CLEAR-Studie wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Frühe Remission

Tabelle 4-235: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt frühe Remission in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^b				
Stratifizierte Analyse^c				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	113 (68,9)	104 (62,7)	-	
95 %-KI ^d	61,2; 75,9	54,8; 70,0		
Unterschied (%)	-	-	-6,3	
p-Wert (Superiorität)	-	-	0,8695	
OR ^e	-	-	0,7587	
OR 95 %-KI	-	-	0,4815; 1,1953	
RR	-	-	0,9096	
RR 95 %-KI	-	-	0,7786; 1,0627	
RD	-	-	-0,0625	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1707; 0,0457	
Sensitivitätsanalyse^f				
N	156	149	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	112 (71,8)	96 (64,4)	-	
95 %-KI ^g	64,0; 78,7	56,2; 72,1	-	
Unterschied (%)	-	-	-7,4	
p-Wert (Superiorität)	-	-	0,9	
OR ^e	-	-	0,7135	
OR 95 %-KI	-	-	0,4407; 1,1551	
RR	-	-	0,8979	
RR 95 %-KI	-	-	0,7698; 1,0474	
RD	-	-	-0,0737	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1846; 0,0373	

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall;; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b Um eine frühe Remission zu erreichen, musste bei den Patienten zu Studienwoche 4 ein BVAS Gesamtscore von null Punkten vorliegen. Dies war unabhängig von der Vergabe von Glukokortikoiden.				
^c Die Stratifizierungsfaktoren beruhen auf den Variablen, die zur Randomisierung herangezogen wurden. Es handelt sich um den AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), den AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).				
^d Die 95 %-Konfidenzintervalle beruhen auf der Clopper-Pearson-Methode.				
^e Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten.				
^f Die Sensitivitätsanalyse basiert auf der stratifizierten Analyse und schließt die Patienten aus, die eine Dosis von mehr als 900 mg Prednisonäquivalent in Form nicht-studienbegleitender Glukokortikoide innerhalb der ersten vier Studienwochen bekommen haben.				
^g Die 95 %-Konfidenzintervalle beruhen auf der Wald-Methode.				

In der ADVOCATE-Studie haben 113/164 Patienten (68,9 %) der Prednison-Gruppe und 104/166 Patienten (62,7 %) der Avacopan-Gruppe zu Studienwoche 4 eine frühe Remission erreicht. Wurden bei der Sensitivitätsstudie Patienten ausgeschlossen, die nicht-studienbegleitende Glukokortikoide verabreicht bekommen haben, fiel der Anteil an Patienten mit einer frühen Remission höher aus. Hier wurden bei 112/156 Patienten (71,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 96/149 Patienten (64,4 %) der Avacopan-Gruppe eine frühe Remission dokumentiert. Auch wenn numerisch betrachtet der Anteil an Patienten mit einer frühen Remission im Prednison-Arm größer war, so waren die Behandlungsunterschiede nicht statistisch signifikant. Somit war die Wirkung Avacopans hinsichtlich der frühen Remission mit der von Prednison vergleichbar.

Damit ist im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit einer frühen Remission ein Zusatznutzen von Avacopan im Vergleich zu Prednison nicht belegt.

Rezidive

Tabelle 4-236: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Rezidive in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^b				
Zu Studienwoche 26				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
N	115	120	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	14 (12,2)	9 (7,5)	-	
95 %-KI ^c	6,8; 19,6	3,5; 13,8	-	
Unterschied (%)	-	-	-4,7	
p-Wert (Superiorität) ^d	-	-	0,081	
OR ^e	-	-	0,5964	
OR 95 %-KI	-	-	0,2521; 1,4111	
RR	-	-	0,6280	
RR 95 %-KI	-	-	0,2887; 1,3662	
RD	-	-	-0,0467	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1314; 0,0379	
Die Zeit bis zum Rezidiv ab dem ersten Zeitpunkt, an dem ein BVAS-Gesamtscore von 0 erreicht wurde				
N, Anzahl an Patienten, die BVAS = 0 erreichten	157	158	-	Beträchtlicher Zusatznutzen
n (%), Anzahl der Patienten, die nach Erreichen von BVAS = 0 ein Rezidiv erlitten	33 (21,0)	16 (10,1)	-	
Anzahl an zensierten Patienten, n (%)	124 (79,0)	142 (89,9)	-	
Kaplan-Meier Schätzung (Tage)^f				
25. Perzentil	n.b.	n.b.	-	
Median	n.b.	n.b.	-	
95 %-KI vom Median	n.b.	n.b.	-	
75. Perzentil	n.b.	n.b.	-	
Behandlungsunterschied^g				
Hazard Ratio	-	-	0,461	
95 %-KI vom Hazard Ratio	-	-	0,254; 0,838	
p-Wert ^h	-	-	0,0091	
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio				
^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation				

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b Ein Rezidiv wurde vom AC beurteilt und ist definiert als aktive Erkrankung, die: (a) einen oder mehrere Hauptpunkte im BVAS umfasst, (b) drei oder mehr geringfügige Punkte im BVAS aufweist oder (c) ein oder zwei geringfügige Punkte im BVAS zeigt, die bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen erfasst wurden. Als Voraussetzung musste zunächst bei den Patienten eine Remission zu Studienwoche 26 gemäß Definition des Therapieansprechens vorgelegen haben. Alternativ wurde eine Remission mit einem BVAS-Gesamtscore von null Punkten zu einem beliebigen Zeitpunkt erachtet.				
^c Die 95 %-Konfidenzintervalle beruhen auf der Clopper-Pearson-Methode.				
^d Der p-Wert (Superiorität) ist einseitig.				
^e Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten.				
^f Die Zeit bis zum Rückfall wurde bei Patienten, die in Woche 26 eine Remission erreicht haben, mittels Kaplan Meier-Methode bestimmt				
^g Die Behandlungsunterschiede wurden mittels Log-Rank-Tests analysiert.				
^h Die p-Werte sind zweiseitig und wurden aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet.				

In der ADVOCATE-Studie erlitten mehr Patienten unter der Therapie mit Prednison ein Rezidiv als unter der Therapie mit Avacopan, nachdem sie zuvor eine Remission erreicht hatten. So wurde bei 114/115 Patienten (12,2 %) der Prednison-Gruppe und bei 9/120 Patienten (7,5 %) ein Rezidiv nach erfolgreichem Therapieansprechen zu Studienwoche 26 festgestellt. Dieser Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans war knapp statistisch nicht signifikant. Bei der explorativen Analyse der Zeit bis zum Rezidiv wurden in der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant weniger Rezidive nach vorliegender Remission gemeldet (Hazard Ratio = 0,461; 95 %-KI = [0,254; 0,838]; p = 0,009). Somit konnte gezeigt werden, dass Avacopan die Patienten deutlich besser vor Rezidiven schützt als Prednison.

Für den Endpunkt Rezidive konnte unter der Behandlung mit Avacopan eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Vergleich zu Prednison erzielt werden, sodass ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird. In der CLEAR-Studie wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Glukokortikoidtoxizität

Tabelle 4-237: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Glukokortikoidtoxizität in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^b				
GTI: Worsening Score^c zu Woche 13				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
n	161	160	-	belegbar
MW	37,6	26,7	-	
SD	35,47	31,48	-	
SEM	2,80	2,49	-	
Min	0	0	-	
Median	29,0	18,0	-	
Max	169	153	-	
LS-MW (SEM)	36,6 (3,41)	25,7 (3,40)	-	
LS-MW 95 %-KI ^d	29,9; 43,3	19,0; 32,3	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-11,0 (4,44)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-19,7; -2,2	
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	0,0140	
Hedges' g	-	-	-0,1380	
Hedges' g SEM	-	-	0,1118	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,3578; 0,0819	
GTI: Worsening Score^c zu Woche 26				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n	153	154	-	
MW	56,7	39,8	-	
SD	52,79	38,77	-	
SEM	4,27	3,12	-	
Min	0	0	-	
Median	40,0	29,0	-	
Max	247	185	-	
LS-MW (SEM)	56,6 (3,45)	39,7 (3,43)	-	
LS-MW 95 %-KI ^d	49,8 (63,3)	33,0; 46,5	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-16,8 (4,48)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-25,6; -8,0	
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	0,0002	
Hedges' g	-	-	-0,2135	
Hedges' g SEM	-	-	0,1145	

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,4388; 0,0118	
GTI: Improvement Score^f zu Woche 13				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n	161	160	-	
MW	24,5	11,0	-	
SD	40,92	37,15	-	
SEM	3,23	2,94	-	
Min	-64	-87	-	
Median	18,0	9,0	-	
Max	169	122	-	
LS-MW (SEM)	23,2 (3,46)	9,9 (3,45)	-	
LS-MW 95 %-KI ^d	16,4; 30,0	3,1; 16,7	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-13,3 (4,52)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-22,2; -4,4	
LS-MW Unterschied p-Wert	-	-	0,0034	
Hedges' g	-	-	-0,1638	
Hedges' g SEM	-	-	0,1118	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,3838; 0,0561	
GTI: Improvement Score^f zu Woche 26				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n	153	154	-	
MW	24,1	11,9	-	
SD	45,22	38,49	-	
SEM	3,66	3,10	-	
Min	-104	-87	-	
Median	19,0	10,0	-	
Max	147	185	-	
LS-MW (SEM)	23,4 (3,50)	11,2 (3,48)	-	
LS-MW 95 %-KI ^d	16,5; 30,3	4,4; 18,1	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	-12,1 (4,57)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-21,1; -3,2	
LS-MW Unterschied p-	-	-	0,0082	

Statistik	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Wert				
Hedges' g	-	-	-0,1507	
Hedges' g SEM	-	-	0,1143	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,3757; 0,0742	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; GTI: Glukokortikoid Toxizitätsindex</p> <p>^a Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b Die Glukokortikoidtoxizität wurde mit dem Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) Version 2.0 analysiert, dieser verwendet zwei GTI-Scores: den kumulativen Worsening Score und den Aggregate Improvement Score.</p> <p>^c Der GTI Worsening Score dient zur dauerhaften Erfassung jeglicher Glukokortikoidtoxizität. Neu auftretende Toxizitäten werden hinzugefügt, aber Toxizitäten, die bei der Nachbeobachtung abklingen, werden nicht entfernt. Der GTI Worsening Score kann im Laufe der Zeit nur zunehmen oder über die Zeit gleichbleiben.</p> <p>^d Die 95%-Konfidenzintervalle wurden nach der Clopper Pearson Methode ermittelt.</p> <p>^e Entsprechende 95%-Konfidenzintervalle des Behandlungsunterschieds, die nach der ClopperPearson Methode ermittelt wurden, wurden in Woche 13 und Woche 26 getrennt für die Veränderung des GTI Worsening Scores und des GTI Improvement Scores gegenüber dem Ausgangswert ermittelt.</p> <p>^f Beim GTI Improvement Score werden die Toxizitäten entfernt, wenn eine Verbesserung eintritt. Toxizitäten können bei diesem Score auch hinzugefügt werden, wenn ein neues Toxizitätsereignis auftritt oder wenn eine Verschlechterung einer bestimmten Toxizität im Vergleich zum Ausgangswert auftritt.</p>				

Mit dem Glukokortikoidtoxizitätsindex (GTI) kann über die Zeit die Toxizität von Glukokortikoiden gemessen und somit Änderungen im Krankheitsbild verfolgt werden. In der ADVOCATE-Studie wurden sowohl der GTI Worsening Score als auch der GTI Improvement Score zur Bewertung der Glukokortikoid-induzierten Toxizität herangezogen. Zu den Studienwochen 13 und 26 war der GTI Worsening Score im Schnitt bei Avacopan-Patienten deutlich geringer ausgefallen (160/166 Patienten mit 26,7 Punkten (SD = 31,48) bzw. 154/166 Patienten mit 39,8 Punkten (SD = 38,77)) als bei Prednison-Patienten (161/164 Patienten mit 37,6 Punkten (SD = 35,47) bzw. 153/164 Patienten mit 567 Punkten (SD = 52,79)). Die Behandlungsunterschiede von -11,8 Punkten bzw. -16,8 Punkten waren beide zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Woche 13: Hedges'g = -0,1380; 95 %-KI = [-0,3578; 0,0819]; p = 0,0140; Woche 26: Hedges'g = -0,2135; 95 %-KI = [-0,4388; 0,0118]; p = 0,0002). Zwar war in beiden Behandlungsarmen von Woche 13 zu Woche 26 der GTI Worsening Score angestiegen, aber der Behandlungsunterschied zeigt an, dass sich unter der Therapie mit Prednison deutlich mehr Toxizitäten durch Glukokortikoide entwickelten als unter der Behandlung mit Avacopan.

In beiden Behandlungsarmen war der GTI Improvement Score von Woche 13 zu Woche 26 nahezu konstant geblieben, d.h. entweder hatten sich keine neuen Toxizitäten in der Zeit entwickelt oder es entstanden neue und gleichzeitig wurden bestehende reduziert. Auch beim

GTI Improvement Score lagen zu Studienwoche 13 und 26 statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans vor: zu Woche 13 betrug der Unterschied im Schnitt -13,3 Punkte (Hedges'g = -0,1638; 95 %-KI = [-0,3838; 0,0561]; p = 0,0034) und zu Woche 26 -12,1 Punkte (Hedges'g = -0,1507; 95 %-KI = [-0,3757; 0,0742]; p = 0,0082).

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

Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden

Tabelle 4-238: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden in der Kategorie Morbidität

	Prednison ^a	Avacopan ^a	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^b				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Während des Screenings	135 (82,3)	125 (75,3)	-	
Tag 1 bis Tag 29	141 (86,0)	138 (83,1)	-	
Tag 30 bis Tag 183	56 (34,1)	52 (31,3)	-	
Tag 184 bis zum Ende der Behandlung	64 (39,0)	45 (27,1)	-	
Tag 1 bis Tag 183	149 (90,9)	143 (86,1)	-	
Tag 1 bis zum Ende der Behandlung	149 (90,9)	145 (87,3)	-	
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen ^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden. ^b Der Endpunkt Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden zeigt die Anzahl der Patienten auf, die eine Therapie mit intravenösen oder oralen Glukokortikoiden unabhängig der eigentlichen Studienmedikation erhielten.				

Generell erfolgte die Vergabe nicht-studienbegleitender Glukokortikoide in der ADVOCATE-Studie häufiger in der frühen Studienphase bis Tag 29 als ab Tag 30 bis zum Ende der Behandlung. Auch in der Nachbeobachtungsphase ohne Studienmedikation war die Vergabe

notwendig. Insgesamt wird deutlich, dass anteilig mehr Patienten der Prednison-Gruppe nicht-studienbegleitende Glukokortikoide erhalten haben.

Auch in der CLEAR-Studie war die Vergabe nicht-studienbegleitender Glukokortikoide notwendig. Als Ursache wurden Rezidive oder die Prä-Medikation von Rituximab genannt. Die Dauer der Vergabe und die Startdosis waren patientenindividuell.

Da keine weiteren statistischen Analysen durchgeführt wurden, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Avacopan im Endpunkt Vergabe nicht-studienbegleitender Glukokortikoide vor.

Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis

Tabelle 4-239: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
ADVOCATE-Studie^{c,d}					
Tag 1 bis Tag 29					
Studienbegleitende Vergabe					
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
n (%)	164 (100)	Keine	-		
MW	1148,3		-		
SD	168,22		-		
Min	360		-		
Median	1143,5		-		
Max	1743		-		
Nicht-studienbegleitende Vergabe					
N	164		166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n	164 (100)	166 (100)	-		
MW	377,1	446,5	-		
SD	375,93	570,24	-		
Min	0	0	-		
Median	320,0	320,0	-		
Max	2875	4032	-		
Vergabe insgesamt					
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
n (%)	164 (100)	166 (100)	-		
MW	1525,3	446,5	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	391,58	570,24	-	
Min	760	0	-	
Median	1474,1	320,0	-	
Max	4005	4032	-	
Tag 30 bis Tag 183				
Studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	161 (98,2)	Keine	-	
MW	1264,1		-	
SD	495,98		-	
Min	0		-	
Median	1305,0		-	
Max	4802		-	
Nicht-studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	161 (98,2)	161 (97,0)	-	
MW	434,3	645,9	-	
SD	962,24	1461,86	-	
Min	0	0	-	
Median	0,0	0,0	-	
Max	5700	8495	-	
Vergabe insgesamt				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	161 (98,2)	161 (97,0)	-	
MW	1698,4	645,9	-	
SD	1019,91	1461,86	-	
Min	339	0	-	
Median	1331,9	0,0	-	
Max	7602	8495	-	
4 Wochen vor Studienwoche 26				
Studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	152 (92,7)	Keine	-	
MW	0,3		-	
SD	3,31		-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	0		-	
Median	0,0		-	
Max	41		-	
Nicht-studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	152 (92,7)	154 (92,8)	-	
MW	86,3	49,5	-	
SD	226,67	119,11	-	
Min	0	0	-	
Median	0,0	0,0	-	
Max	1215	520	-	
Vergabe insgesamt				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	152 (92,7)	154 (92,8)	-	
MW	86,6	49,5	-	
SD	226,59	119,11	-	
Min	0	0	-	
Median	0,0	0,0	-	
Max	1215	520	-	
Tag 184 bis zum Ende der Behandlungsphase				
Studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)			-	
MW			-	
SD			-	
Min	Keine	Keine	-	
Median			-	
Max			-	
Nicht-studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	155 (94,5)	155 (93,4)	-	
MW	489,0	295,6	-	
SD	896,89	672,01	-	
Min	0	0	-	
Median	0,0	0,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens		
Max	5208	3890	-			
Vergabe insgesamt						
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		
n (%)	155 (94,5)	155 (93,4)	-			
MW	489,0	295,6	-			
SD	896,89	672,01	-			
Min	0	0	-			
Median	0,0	0,0	-			
Max	5208	3890	-			
4 Wochen vor Studienwoche 52						
Studienbegleitende Vergabe						
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		
n (%)	Keine	Keine	-			
MW			-			
SD			-			
Min			-			
Median			-			
Max			-			
Nicht-studienbegleitende Vergabe						
N			164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	152 (92,7)	151 (91,0)	-			
MW	79,1	56,1	-			
SD	193,79	216,86	-			
Min	0	0	-			
Median	0,0	0,0	-			
Max	1110	1940	-			
Vergabe insgesamt						
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		
n (%)	152 (92,7)	151 (91,0)	-			
MW	79,1	56,1	-			
SD	193,79	216,86	-			
Min	0	0	-			
Median	0,0	0,0	-			
Max	1110	1940	-			
Tag 1 bis Tag 183						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	Keine	-	
MW	2389,2		-	
SD	624,31		-	
Min	360		-	
Median	2447,5		-	
Max	6545		-	
Nicht-studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	166 (100)	-	
MW	803,3	1072,9	-	
SD	1082,64	1668,51	-	
Min	0	0	-	
Median	400,0	400,0	-	
Max	6098	8555	-	
Vergabe insgesamt				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	166 (100)	-	
MW	3192,5	1072,9	-	
SD	1173,76	1668,51	-	
Min	760	0	-	
Median	2846,9	400,0	-	
Max	10465	8555	-	
Tag 1 bis zum Ende der Behandlung				
Studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	Keine	-	
MW	2389,2		-	
SD	624,31		-	
Min	360		-	
Median	2447,5		-	
Max	6545		-	
Nicht-studienbegleitende Vergabe				
N	164	166	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	164 (100)	166 (100)	-	quantifizierbarer Zusatznutzen
MW	1265,3	1348,9	-	
SD	1650,64	2040,29	-	
Min	0	0	-	
Median	482,5	400,0	-	
Max	8488	9612	-	
Vergabe insgesamt				
N	164	166	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	164 (100)	166 (100)	-	
MW	3654,5	1348,9	-	
SD	1709,83	2040,29	-	
Min	760	0	-	
Median	2939,4	400,0	-	
Max	12033	9612	-	
CLEAR-Studie^{c,e}				
Als Studienmedikation verabreichte Glukokortikoid-Dosis				
Behandlungsphase				
N	20	21	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	20 (100)	-	-	
MW (SD) Dosis (mg)	2091,5 (52,24)	-	-	
MW (SD) Dauer (Tage)	84,00 (0,725)	-	-	
Gesamtsumme an verabreichten Glukokortikoiden				
Behandlungsphase				
N	20	21	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	20 (100)	7 (33,3)	-	
MW (SD) Dosis (mg)	2414,0 (1185,23)	698,2 (809,34)	-	
MW (SD) Dauer (Tage)	84,00 (0,725)	22,43 (21,586)	-	
N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; Mg: Milligramm				
^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und 60 mg Prednison; in der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo.				
^c Der Endpunkt kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis gibt die gesamte in der Studie verabreichte Dosis von Glukokortikoiden an. Hierbei wird die Vergabe von als Studienmedikation vorgesehene und die Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden getrennt voneinander dargestellt.				

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
^d Alle Dosen wurden in Prednison-Äquivalente (mg) umgerechnet und als Gesamtdosis während eines bestimmten Zeitraums berechnet. ^e Es wurde die Gesamtmenge der im Zeitraum der Studie verabreichten Glukokortikoide angegeben sowie die kumulierte Behandlungsdauer erhoben. Es wurden keine Vergleichsanalysen oder Differenzen zur Baseline berechnet.				

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

Nierenfunktion

Tabelle 4-240: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Nierenfunktion in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^{c,d}				
ITT-Population: Baseline^e				
N	134	134	-	-
n (%)	134 (100)	131 (97,8)	-	
MW	45,6	44,6	-	
SD	27,27	27,67	-	
SEM	2,36	2,42	-	
Min	12	14	-	
Median	38,0	35,0	-	
Max	140	117	-	
ITT-Population: 26 Wochen				
N	134	134	-	-
n (%)	127 (94,8)	121 (90,3)	-	
MW	49,1	51,3	-	
SD	23,34	25,97	-	
SEM	2,07	2,36	-	
Min	7	10	-	
Median	47,0	45,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Max	139	143	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline^e				
N	134	134	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	127 (94,8)	121 (90,3)	-	
MW	2,9	6,0	-	
SD	15,26	14,64	-	
SEM	1,35	1,33	-	
Min	-84	-58	-	
Median	5,0	5,0	-	
Max	43	56	-	
LS-MW (SEM)	2,9 (1,03)	5,8 (1,04)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,9; 4,9	3,7; 7,8	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	2,9 (1,46)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	0,1; 5,8	
LS-MW Unterschied p-Wert ^f	-	-	0,0460	
Hedges' g	-	-	0,1257	
Hedges' g SEM	-	-	0,1272	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1247; 0,3762	
52 Wochen				
N	134	134	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	125 (93,9)	119 (88,8)	-	
MW	50,5	53,2	-	
SD	22,09	24,09	-	
SEM	1,98	2,21	-	
Min	15	8	-	
Median	49,0	51,0	-	
Max	120	134	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 52 im Vergleich zur Baseline^e				
N	134	134	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	125 (93,9)	119 (88,8)	-	
MW	4,3	7,7	--	
SD	16,20	16,93	-	
SEM	1,45	1,55	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	-81	-59	-	
Median	5,0	8,0	-	
Max	41	52	-	
LS-MW (SEM)	4,1 (1,03)	7,3 (1,05)	-	
LS-MW 95 %-KI	2,1; 6,1	5,2; 9,4	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	3,2 (1,48)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	0,3; 6,1	
LS-MW Unterschied p-Wert ^e	-	-	0,0294	
Hedges' g	-	-	0,1380	
Hedges' g SEM	-	-	0,1282	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1146; 0,3906	
Patienten im CKD-Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zur Baseline^e				
Baseline^e				
N	48	52	-	
n (%)	48 (100)	52 (100)	-	
MW	21,6	21,1	-	
SD	4,54	4,17	-	
SEM	0,66	0,58	-	
Min	12	14	-	
Median	21,0	20,0	-	
Max	29	29	-	
26 Wochen				
N	48	52	-	
n (%)	42 (87,5)	46 (88,5)	-	
MW	28,5	31,5	-	
SD	10,90	12,95	-	
SEM	1,68	1,91	-	
Min	7	10	-	
Median	28,5	31,5	-	
Max	60	74	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline^e				
N	48	52	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	42 (87,5)	46 (88,5)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	6,7	10,4	-	
SD	10,62	12,42	-	
SEM	1,64	1,83	-	
Min	-20	-16	-	
Median	5,0	7,5	-	
Max	43	45	-	
LS-MW (SEM)	6,4 (1,40)	10,5 (1,35)	-	
LS-MW 95 %-KI	3,7; 9,2	7,9; 13,2	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	4,1 (1,95)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	0,3; 7,9	
LS-MW Unterschied p-Wert ^f	-	-	0,0361	
Hedges' g	-	-	0,2222	
Hedges' g SEM	-	-	0,2141	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,2034; 0,6477	
52 Wochen				
N	48	52	-	-
n (%)	42 (87,5)	45 (86,5)	-	
MW	30,8	35,2	-	
SD	10,39	14,31	-	
SEM	1,60	2,13	-	
Min	15	8	-	
Median	29,0	33,0	-	
Max	55	65	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 52 im Vergleich zur Baseline^e				
N	48	52	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	42 (87,5)	45 (86,5)	-	
MW	9,2	14,2	-	
SD	10,02	13,92	-	
SEM	1,55	2,08	-	
Min	-7	-17	-	
Median	5,5	11,0	-	
Max	36	48	-	
LS-MW (SEM)	8,2 (1,42)	13,7 (1,37)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LS-MW 95 %-KI	5,4; 11,0	11,0; 16,4	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	5,6 (1,97)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	1,7; 9,5	
LS-MW Unterschied p-Wert ^f	-	-	0,0050	
Hedges' g	-	-	0,3021	
Hedges' g SEM	-	-	0,2158	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1269; 0,7311	
Patienten im CKD-Stadium 3 (eGFR von 30-59 ml/min/1,73 m²) zur Baseline^e				
Baseline^e				
N	51	46	-	-
n (%)	51 (100)	46 (100)	-	
MW	42,8	41,2	-	
SD	8,49	8,27	-	
SEM	1,19	1,22	-	
Min	31	30	-	
Median	42,0	40,0	-	
Max	59	57	-	
26 Wochen				
N	51	46	-	-
n (%)	51 (100)	44 (95,7)	-	
MW	47,9	49,1	-	
SD	9,55	13,07	-	
SEM	1,34	1,97	-	
Min	29	26	-	
Median	49,0	46,0	-	
Max	66	90	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline^e				
N	51	46	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	51 (100)	44 (95,7)	-	
MW	5,2	7,9	-	
SD	9,12	12,76	-	
SEM	1,28	1,92	-	
Min	-10	-12	-	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Median	6,0	6,0	-	
Max	25	56	-	
LS-MW (SEM)	5,4 (1,42)	7,3 (1,51)	-	
LS-MW 95 %-KI	2,6; 8,2	4,3; 10,3	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	1,9 (2,07)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-2,2; 6,0	
LS-MW Unterschied p-Wert ^f	-	-	0,3535	
Hedges' g	-	-	0,0934	
Hedges' g SEM	-	-	0,2059	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,3154; 0,5022	
52 Wochen				
N	51	46	-	
n (%)	50 (98,0)	43 (93,5)	-	
MW	50,6	52,0	-	
SD	11,37	13,89	-	
SEM	1,61	2,12	-	
Min	26	30	-	
Median	51,0	51,0	-	
Max	77	97	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 52 im Vergleich zur Baseline^e				
N	51	46	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	50 (98,0)	43 (93,5)	-	
MW	7,6	11,0	-	
SD	11,40	13,92	-	
SEM	1,61	2,12	-	
Min	-17	-9	-	
Median	6,5	10,0	-	
Max	41	52	-	
LS-MW (SEM)	7,8 (1,42)	10,5 (1,53)	-	
LS-MW 95 %-KI	5,0; 10,6	7,5; 13,5	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	2,6 (2,09)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-1,5; 6,7	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LS-MW Unterschied p-Wert ^f	-	-	0,2115	
Hedges' g	-	-	0,1279	
Hedges' g SEM	-	-	0,2082	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,2856; 0,5415	
Patienten im CKD-Stadium 2 (eGFR > 59 ml/min/1,73 m² zur Baseline)				
Baseline^e				
N	35	33	-	-
n (%)	35 (100)	33 (100)	-	
MW	82,5	86,4	-	
SD	23,45	16,39	-	
SEM	3,96	2,85	-	
Min	60	60	-	
Median	73,0	90,0	-	
Max	140	117	-	
26 Wochen				
N	35	33	-	-
n (%)	34 (97,1)	31 (93,9)	-	
MW	76,3	84,0	-	
SD	22,23	22,01	-	
SEM	3,81	3,95	-	
Min	24	35	-	
Median	73,0	84,0	-	
Max	139	143	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline^e				
N	35	33	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	34 (97,1)	31 (93,9)	-	
MW	-5,4	-3,3	-	
SD	22,91	16,38	-	
SEM	3,93	2,94	-	
Min	-84	-58	-	
Median	-3,5	-1,0	-	
Max	32	26	-	
LS-MW (SEM)	-6,0 (2,60)	-2,6 (2,68)	-	
LS-MW 95 %-KI	-11,2; -0,9	-7,9; 2,7	-	
LS-MW Unterschied	-	-	3,4 (3,74)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(SEM)				
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-4,0; 10,8	
LS-MW Unterschied p- Wert ^f	-	-	0,3640	
Hedges' g	-	-	0,1114	
Hedges' g SEM	-	-	0,2485	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,3852; 0,6081	
52 Wochen				
N	35	33	-	
n (%)	33 (94,3)	31 (93,9)	-	
MW	75,4	81,0	-	
SD	20,21	20,62	-	
SEM	3,52	3,70	-	
Min	37	34	-	
Median	75,0	81,0	-	
Max	120	134	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 52 im Vergleich zur Baseline^e				
N	35	33	-	
n (%)	33 (94,3)	31 (93,9)	-	
MW	-6,9	-6,3	-	
SD	22,63	17,04	-	
SEM	3,94	3,06	-	
Min	-81	-59	-	
Median	-2,0	-6,0	-	
Max	33	32	-	
LS-MW (SEM)	-7,5 (2,62)	-5,9 (2,70)	-	Kein Zusatznutzen belegbar
LS-MW 95 %-KI	-12,7; -2,4	-11,3; -0,6	-	
LS-MW Unterschied (SEM)	-	-	1,6 (3,77)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI	-	-	-5,8; 9,0	
LS-MW Unterschied p- Wert ^f	-	-	0,6721	
Hedges' g	-	-	0,0524	
Hedges' g SEM	-	-	0,2502	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,4477; 0,5525	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
CLEAR-Studie^{c,g}				
Baseline^e				
N	20	21	-	-
n (%)	20 (100)	21 (100)	-	
MW	47,20	54,76	-	
SD	15,797	20,122	-	
Min	21,0	27,0	-	
Median	45,50	52,00	-	
Max	71,0	90,0	-	
Tag 85				
N	20	21	-	-
n (%)	11 (55)	11 (52,4)	-	
MW	47,64	55,00	-	
SD	13,545	20,586	-	
Min	27,0	20,0	-	
Median	52,00	56,00	-	
Max	66,0	85,0	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	20	21	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	11 (55)	11 (52,4)	-	
MW	8,27	0,91	-	
SD	10,031	9,576	-	
Min	-6,0	11,0	-	
Median	6,00	-1,00	-	
Max	24,0	19,0	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^g)	-	-	0,9749	
LS-MW (MMRM-Analyse ^g)	-	-	-0,18	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^g)	-	-	-11,55; 11,19	
p-Wert (ANCOVA ^h)	-	-	0,2605	
LS-MW (ANCOVA ^h)	-	-	-3,48	
95- %-KI (ANCOVA ^h)	-	-	-9,61; 2,65	
Prozentuale Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	20	21	-	Kein Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	11 (55)	11 (52,4)	-	belegbar
MW	24,17	1,23	-	
SD	26,038	20,023	-	
Min	-10,3	31,0	-	
Median	28,57	-2,13	-	
Max	57,1	38,9	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,5345	
LS-MW (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-7,85	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-32,69; 16,99	
p-Wert (ANCOVA ⁱ)	-	-	0,1024	
LS-MW (ANCOVA ⁱ)	-	-	-11,12	
95 %-KI (ANCOVA ⁱ)	-	-	-24,54; 2,30	

N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ANCOVA: Analysis of Covariance; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; CKD: Chronic Kidney Disease

^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo

^c Der Endpunkt Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) operationalisiert. Dieses wird als Indikator für die Funktionsfähigkeit der Niere genutzt. Eine sinkende eGFR zeigt im Hinblick auf die Filtrationsfunktion der Niere eine Verschlechterung ihres Zustandes und damit eine höhere Morbidität an.

^d In der ADVOCATE-Studie ist der Endpunkt Nierenfunktion in der Subgruppe der Patienten mit einer Nierenerkrankung definiert als Patienten, die bei der Screening-Untersuchung mindestens eine der Nierenkomponenten des BVAS aufwiesen.

^e Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.

^f Zweiseitiger p-Wert mit einer Fehlerrate vom Typ I bei $\alpha=0,05$

^g Es wird eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse gezeigt, wobei die Patienten aller drei Studienphasen der CLEAR-Studie ihrer Medikation nach zusammengefasst werden.

^h In einer MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate.

ⁱ Als Sensitivitätsanalyse wurde eine ANCOVA durchgeführt. Darin wurden die Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate genutzt.

In der ADVOCATE-Studie hatte sich in beiden Behandlungsarmen die Nierenfunktion gemessen als eGFR im Vergleich zur Baseline verbessert. Die durchschnittliche Erhöhung der

eGFR fiel jedoch unter der Behandlung mit Avacopan sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu 52 deutlich höher als unter Prednison-Behandlung aus. Beispielsweise hatte sich zu Studienwoche 52 im Vergleich zur Baseline die eGFR durchschnittlich in der Avacopan-Gruppe bei 119/134 Patienten um 7,7 mL/min/1,72 m² (SD = 16,93) auf 53,2 mL/min/1,72 m² (SD = 24,09) erhöht. In der Prednison-Gruppe hingegen fiel die mittlere Erhöhung zu diesem Zeitpunkt bei 125/134 Patienten mit 4,3 mL/min/1,72 m² (SD = 16,20) auf 50,5 mL/min/1,72 m² (SD = 22,09) geringer aus. Der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans war zu Studienwoche 26 und 52 statistisch signifikant (Woche 26: Hedges'g = 0,1257; 95 %-KI = [-0,1247; 0,3762]; p = 0,0460; Woche 52: Hedges'g = 0,1380; 95 %-KI = [-0,1146; 0,3906]; p = 0,0294). Diese Ergebnisse wurden in der CLEAR-Studie bestätigt. Über die Studiendauer trat unter der Therapie mit Avacopan numerisch betrachtet eine stärkere Verbesserung der eGFR ein.

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

So wurde zu Woche 26 in der Subgruppe der Patienten des CKD-Stadiums 4 (eGFR < 30 mL/min/1,72 m²) zur Baseline in der Avacopan-Gruppe bei 46/52 Patienten eine mittlere Erhöhung der eGFR von durchschnittlich 10,4 mL/min/1,72 m² (SD = 12,42) auf 31,5 mL/min/1,72 m² (SD = 12,95) im Vergleich zur Baseline berichtet, während 42/48 Patienten der Prednison-Gruppe einen Anstieg der eGFR von nur 6,7 mL/min/1,72 m² (SD = 10,62) auf 28,5 mL/min/1,72 m² (SD = 10,90) verzeichneten (Hedges'g = 0,2222; 95 %-KI = [-0,2034; 0,6477]; p = 0,0361). In Studienwoche 52 setzte sich die Verbesserung der Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen fort und fiel in der Avacopan-Gruppe erneut statistisch signifikant höher aus (Hedges'g = 0,3021; 95 %-KI = [-0,1269; 0,7311]; p = 0,0050). Ausgehend vom CKD-Stadium 4 hatte sich die eGFR der Patienten somit so stark verbessert, dass sie zum Studienende ins CKD-Stadium 3 zugeteilt werden konnten.

Bei den Patienten des CKD-Stadiums 3 (eGFR 30-59 mL/min/1,72 m²) zur Baseline wurde beispielsweise zu Studienwoche 26 eine durchschnittliche eGFR von 47,9 mL/min/1,72 m² (SD = 9,55) bei 51/51 Patienten der Prednison-Gruppe und von 49,1 mL/min/1,72 m² (SD = 13,07) bei 44/46 Patienten der Avacopan-Gruppe berichtet. Dies entsprach einer absoluten Verbesserung der eGFR im Vergleich zu Baseline von 5,2 mL/min/1,72 m² (SD = 9,12) in der Prednison-Gruppe und von 7,9 mL/min/1,72 m² (SD = 12,76) in der Avacopan-Gruppe. Die Einteilung ins CKD-Stadium 3 blieb über die Studiendauer bestehen.

Im Vergleich dazu hatte sich zu Studienwoche 26 bei Patienten des CKD-Stadium 2 (eGFR > 59 mL/min/1,72 m²) zur Baseline die eGFR bei 34/35 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt um -5,4 mL/min/1,72 m² (SD = 22,91) auf 76,3 mL/min/1,72 m² (SD = 22,23) und bei 31/33 Patienten der Avacopan-Gruppe um -3,3 mL/min/1,72 m² (SD = 16,38) auf 84,0 mL/min/1,72 m² (SD = 22,01) reduziert. Trotz der Verschlechterung der eGFR wiesen die Patienten zum Studienende im Durchschnitt weiterhin eine milde Nierenfunktionseinschränkung (CKD-Stadium 2) vor.

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass insbesondere Patienten mit einer schweren bis mittleren Nierenschädigung gemessen als eGFR von der Therapie mit Avacopan im Vergleich zur Therapie mit Prednison profitieren. Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (CKD-Stadium 4) wiesen zum Studienende nur noch eine moderate Nierenfunktionseinschränkung (CKD-Stadium 3) vor. Weder Prednison noch Avacopan konnten den Zustand der Nierenfunktion bei Patienten mit einer hohen eGFR bzw. geringfügigen Nierenschädigung (CKD-Stadium 2) stabilisieren oder verbessern.

In der ADVOCATE-Studie wurde bei der ITT-Population und Patienten mit einem CKD-Stadium 4 und 3 zur Baseline die eGFR unter der Therapie mit Avacopan statistisch signifikant stärker erhöht als unter der Therapie mit Prednison. Somit war eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktionseinschränkung eingetreten. Diese Ergebnisse, d.h. die numerisch größere Verbesserung der eGFR unter der Therapie mit Avacopan im Vergleich zu Prednison, wurden in der CLEAR-Studie bestätigt, sodass gleichgerichtete Effekte vorliegen. Da jedoch das 95 %-KI des Hedges'g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt, lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass dieser Effekt klinisch relevant ist. Aus diesem Grund ist für den Endpunkt Nierenfunktion kein Zusatznutzen für Avacopan belegbar.

Albuminurie

Tabelle 4-241: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Albuminurie in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^{c,d}				
ITT-Population: Baseline^e				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
N	128	125	-	-
n (%)	128 (100)	125 (100)	-	
MW	654,62	835,23	-	
GM	312,16	432,87	-	
Min	11,0	20,0	-	
Median	399,00	465,00	-	
Max	5367,0	6461,0	-	
26 Wochen				
N	128	125	-	-
n (%)	118 (92,2)	113 (90,4)	-	
MW	335,45	400,42	-	
GM	91,84	151,46	-	
Min	2,0	3,0	-	
Median	104,00	188,00	-	
Max	4000,0	4704,0	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 26 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	128	125	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	118 (92,2)	113 (90,4)	-	
MW	0,61	0,88	-	
GM	0,30	0,37	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,33	0,37	-	
Max	13,8	25,3	-	
LS-MW (SEM)	0,30 (1,095)	0,37 (1,097)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,25; 0,35	0,31; 0,44	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	1,25 (1,138)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,97; 1,61	
LS-MW Verhältnis p-Wert ^f	-	-	0,0885	
52 Wochen				
N	128	125	-	-
n (%)	114 (89,1)	109 (87,2)	-	
MW	252,01	320,38	-	
GM	74,94	113,47	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	3,0	3,0	-	
Median	78,00	111,00	-	
Max	1881,0	3793,0	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 52 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	128	125	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	114 (89,1)	109 (87,2)	-	
MW	0,47	0,55	-	
GM	0,24	0,26	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,25	0,27	-	
Max	5,2	4,4	-	
LS-MW (SEM)	0,23 (1,096)	0,26 (1,098)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,19; 0,28	0,22; 0,31	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	1,12 (1,141)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,86; 1,45	
LS-MW Verhältnis p-Wert ^f	-	-	0,3991	
Patienten mit UACR^g 10 bis 300 mg/g				
Baseline^e				
N	54	44	-	-
n (%)	54 (100)	44 (100)	-	
MW	112,80	141,55	-	
GM	83,05	111,84	-	
Min	11,0	20,0	-	
Median	74,50	133,00	-	
Max	291,0	300,0	-	
26 Wochen				
N	54	44	-	-
n (%)	50 (92,6)	41 (93,2)	-	
MW	97,40	118,54	-	
GM	23,72	52,84	-	
Min	2,0	3,0	-	
Median	16,50	66,00	-	
Max	2518,0	808,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 26 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	54	44	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	50 (92,6)	41 (93,2)	-	
MW	0,77	1,52	-	
GM	0,29	0,45	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,29	0,53	-	
Max	13,8	25,3	-	
LS-MW (SEM)	0,26 (1,164)	0,45 (1,182)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,19; 0,35	0,32; 0,63	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	1,72 (1,254)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	1,10; 2,69	
52 Wochen				
N	54	44	-	-
n (%)	46 (85,2)	39 (88,6)	-	
MW	60,48	81,85	-	
GM	19,98	34,76	-	
Min	3,0	3,0	-	
Median	16,00	46,00	-	
Max	950,0	526,0	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 52 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	54	44	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	46 (85,2)	39 (88,6)	-	
MW	0,54	0,75	-	
GM	0,25	0,28	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,26	0,34	-	
Max	5,2	4,4	-	
LS-MW (SEM)	0,21 (1,169)	0,29 (1,185)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,15; 0,29	0,21; 0,40	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	1,37 (1,261)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,87; 2,17	
Patienten mit UACR^g > 300 mg/g				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Baseline^e				
N	74	81	-	-
n (%)	74 (100)	81 (100)	-	
MW	1050,00	1212,05	-	
GM	820,36	902,90	-	
Min	306,0	323,0	-	
Median	722,00	794,00	-	
Max	5367,0	6461,0	-	
26 Wochen				
N	74	81	-	-
n (%)	68 (91,9)	72 (88,9)	-	
MW	510,49	560,93	-	
GM	248,51	275,90	-	
Min	6,0	8,0	-	
Median	238,50	290,00	-	
Max	4000,0	4704,0	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 26 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	74	81	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	68 (91,9)	72 (88,9)	-	
MW	0,48	0,52	-	
GM	0,31	0,32	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,35	0,34	-	
Max	2,5	3,0	-	
LS-MW (SEM)	0,32 (1,117)	0,33 (1,113)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,26; 0,39	0,27; 0,41	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	1,05 (1,166)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,77; 1,42	
52 Wochen				
N	74	81	-	-
n (%)	68 (91,9)	70 (86,4)	-	
MW	381,57	453,27	-	
GM	183,24	219,38	-	
Min	7,0	18,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Median	226,50	229,50	-	
Max	1881,0	3793,0	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 52 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	74	81	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	68 (91,9)	70 (86,4)	-	
MW	0,43	0,45	-	
GM	0,23	0,25	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,24	0,24	-	
Max	1,6	4,3	-	
LS-MW (SEM)	0,25 (1,118)	0,25 (1,115)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,20; 0,31	0,20; 0,31	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	1,01 (1,169)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,74; 1,38	
CLEAR-Studie^{c,h}				
Baseline^d				
N	20	20	-	-
n (%)	20 (100)	20 (100)	-	
MW	755,550	536,950	-	
GM	317,642	279,762	-	
Min	28,00	25,00	-	
Median	370,500	359,000	-	
Max	5962,00	3051,00	-	
Tag 85				
N	20	20	-	-
n (%)	20 (100)	18 (90)	-	
MW	454,950	527,278	-	
GM	252,098	158,406	-	
Min	13,00	18,00	-	
Median	276,000	153,000	-	
Max	2197,00	5280,00	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert am Messtag 85 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	20	20	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	20 (100)	18 (90)	-	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	0,969	0,848	-	
GM	0,794	0,569	-	
Min	0,29	0,14	-	
Median	0,817	0,511	-	
Max	2,32	4,60	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^{i,j})	-	-	0,2018	
LS-MW (MMRM-Analyse ^{i,j})	-	-	0,71	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^{i,j})	-	-	0,42; 1,20	
p-Wert (ANCOVA ^{i,k})	-	-	0,1834	
LS-MW (ANCOVA ^{i,k})	-	-	0,70	
95 %-KI (ANCOVA ^{i,k})	-	-	0,41; 1,19	

N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; GM: Geometrisches Mittel; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; UACR: urinäres Albumin-Kreatinin Verhältnis; ANCOVA: Analysis of Covariance; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; ANCOVA: Analysis of Covariance; MMRM: Mixed Model Repeated Measures

^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo.

^c Albuminurie wurde als die prozentuale Veränderung des Verhältnisses aus dem Protein Albumin und dem Stoffwechsel-Metaboliten Kreatinin im Urin (urinäres Albumin-Kreatinin Verhältnis; UACR) operationalisiert. Die Ergebnisse werden als mg Albumin/g Kreatinin dargestellt.

^d In der ADVOCATE-Studie wird der Endpunkt Albuminurie in der Subgruppe der Patienten mit einer Nierenerkrankung bei Studienbeginn analysiert. Diese ist definiert als Patienten, die bei der Screening-Untersuchung mindestens eine der Nierenkomponenten des BVAS aufweisen. Darüber hinaus müssen die Patienten bei Studienbeginn auch eine Albuminurie aufweisen, definiert als UACR von mindestens 10 mg/g Kreatinin.

^e Der Baselinewert ist definiert als der letzte Wert vor dem Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments und wurde in der Regel einen Tag vor der Einnahme erhoben.

^f Zweiseitiger p-Wert mit Fehlerrate vom Typ I bei $\alpha=0,05$.

^g UACR wird in der Einheit mg Albumin/g Kreatinin angegeben.

^h CLEAR-Studie: Dieser Endpunkt traf laut Protokoll-Definition nur für diejenigen Patienten zu, bei denen zum Baseline-Zeitpunkt bereits eine Albuminurie nachgewiesen wurde.

ⁱ Für die MMRM- und ANCOVA-Analyse wurden die Werte log-transformiert. Die Konfidenzintervalle wurden auf den originalen Maßstab rück-transformiert.

^j MMRM-Analyse mit den Faktoren: Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und ANCA-Positivität (MPO oder PR3) und der Baseline-Wert als Kovariate.

^k ANCOVA Sensitivitätsanalyse mit den Faktoren: AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend)

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) und der Baseline-Wert als Kovariate.				

In der ADVOCATE-Studie wurde in beiden Behandlungsarmen die Albuminurie über die Zeit unter der Therapie verbessert. Hierbei war die Reduktion des UACR zwischen Prednison und Avacopan miteinander vergleichbar, es lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor. Beispielsweise belief sich die Albuminurie zur Studienwoche 26 bei 118/128 Patienten der Prednison-Gruppe auf 91,84 mg/g (GM) und bei 113/125 Patienten der Avacopan-Gruppe auf 151,46 mg/g (GM), was einer Verbesserung im Vergleich zur Baseline von -70,13 % (GM) bzw. von -63,46 % (GM) entsprach.

Dieser Trend wurde von der CLEAR-Studie bestätigt. Über die Zeit wurde eine Verbesserung der Albuminurie erzielt. Zu Studientag 85 reduzierte sich das Albumin:Kreatinin Verhältnis bei 20/20 Patienten der Prednison-Gruppe um -71,1 % (GM) im Vergleich zu Baseline. Bei 18/20 Patienten der Avacopan-Gruppe fiel die Verbesserung mit -85,9 % (GM) hingegen deutlich größer aus.

In Abhängigkeit der Albuminurie zur Baseline trat sowohl unter Prednison als auch unter Avacopan eine Reduktion der Albuminurie ein. Lag bei den Patienten eine geringe Albuminurie zur Baseline von 10-300 mg/g vor, so wurde in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Albumin:Kreatinin Verhältnisses beobachtet, jedoch war das Ausmaß der Verbesserung unter Prednison-Behandlung größer. So wurde zu Studienwoche 26 eine Reduktion im Vergleich zur Baseline von -71,01 % in der Prednison-Gruppe bei 50/54 Patienten und bei 41/44 Patienten der Avacopan-Gruppe von -54,74 % (GM) erzielt. Zu Studienwoche 52 fiel der Unterschied zwischen beiden Behandlungen geringer aus. Die Reduktion der Albuminurie belief sich nun bei 46/54 Patienten der Prednison-Gruppe auf -75,32 % (GM) und bei 39/44 Patienten der Avacopan-Gruppe auf -71,92 % (GM). Auch bei erhöhter Albuminurie von > 300 mg/g zur Baseline war die Reduktion der Albuminurie unter der Therapie mit Prednison im Vergleich zur Therapie mit Avacopan numerisch betrachtet geringfügig überlegen. Beispielsweise wurde zu Studienwoche 26 eine Verbesserung von -69,47 % (GM) in der Prednison-Gruppe und von -67,65 % (GM) in der Avacopan-Gruppe berichtet.

Da keine weiterführenden statistischen Analysen durchgeführt wurden, kann keine Aussage zu möglichen statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden getroffen werden. Auch wenn die Effekte in der ADVOCATE- und CLEAR-Studie gleichgerichtet sind und einen Beleg für die Wirksamkeit von Avacopan im Vergleich zu Prednison anzeigen, ist somit für den Endpunkt Albuminurie kein Zusatznutzen für Avacopan in der ITT-Population belegbar.

Entzündungsaktivität der Niere

Tabelle 4-242: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^{c,d}				
Baseline^e				
N	134	134	-	-
n (%)	130 (97,0)	127 (94,8)	-	
MW	1321,51	1359,92	-	
GM	947,76	983,84	-	
Min	159,6	137,7	-	
Median	994,25	962,20	-	
Max	6525,2	6145,2	-	
26 Wochen				
N	134	134	-	-
n (%)	117 (87,3)	106 (79,1)	-	
MW	434,74	403,50	-	
GM	336,59	311,04	-	
Min	88,6	76,1	-	
Median	302,90	303,55	-	
Max	3718,2	4683,7	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 26 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	134	134	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	117 (87,3)	106 (79,1)	-	
MW	0,49	0,44	-	
GM	0,35	0,32	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,35	0,35	-	
Max	2,0	2,5	-	
LS-MW (SEM)	0,36 (1,057)	0,33 (1,059)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,33; 0,41	0,30; 0,37	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	0,91 (1,084)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,78; 1,07	
LS-MW Verhältnis p-Wert ^f	-	-	0,2505	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
52 Wochen				
N	134	134	-	-
n (%)	108 (80,6)	106 (79,1)	-	
MW	354,13	314,41	-	
GM	274,64	252,10	-	
Min	67,3	73,6	-	
Median	262,35	240,30	-	
Max	2589,0	2194,1	-	
Verhältnis: Der gemessene Wert in Woche 52 geteilt durch den Wert zur Baseline^e				
N	134	134	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	108 (80,6)	106 (79,1)	-	
MW	0,47	0,38	-	
GM	0,30	0,27	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,30	0,29	-	
Max	3,0	1,7	-	
LS-MW (SEM)	0,29 (1,059)	0,27 (1,060)	-	
LS-MW 95 %-KI	0,26; 0,33	0,24; 0,30	-	
LS-MW Verhältnis (SEM)	-	-	0,90 (1,086)	
LS-MW Verhältnis 95 %-KI	-	-	0,77; 1,06	
LS-MW Verhältnis p-Wert ^f	-	-	0,2223	
CLEAR-Studie^c				
Baseline^e				
N	20	21	-	-
n (%)	20 (100)	21 (100)	-	
MW	897,205	1347,529	-	
GM	752,237	806,083	-	
Min	171,20	107,20	-	
Median	824,050	948,000	-	
Max	2430,00	6075,70	-	
Tag 85				
N	20	21	-	-
n (%)	20 (100)	19 (90,5)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	504,870	600,558	-	
GM	425,920	373,536	-	
Min	155,50	89,20	-	
Median	395,000	423,700	-	
Max	1739,70	4003,00	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	20	21	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	20 (100)	19 (90,5)	-	
MW	0,624	0,606	-	
GM	0,566	0,504	-	
Min	0,27	0,09	-	
Median	0,543	0,578	-	
Max	1,41	1,59	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^g)	-	-	0,7305	
LS-MW (MMRM-Analyse ^g)	-	-	0,94	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^g)	-	-	0,65; 1,35	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; GM: Geometrisches Mittel; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; MMRM: Mixed Model Repeated Measures</p> <p>^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo</p> <p>^c Entzündungsaktivität der Niere wurde über das MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1):Kreatinin Verhältnis im Urin bestimmt. Die MCP-1-Konzentration wurde auf das Kreatinin standardisiert und als pg MCP-1/mg Kreatinin dargestellt.</p> <p>^d ADVOCATE-Studie: Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere wird in der Subgruppe der Patienten mit einer Nierenerkrankung bei Studienbeginn analysiert. Diese ist definiert als Patienten, die bei der Screening-Untersuchung mindestens eine der Nierenkomponenten des BVAS aufweisen:</p> <p>^e Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>^f Zweiseitiger p-Wert mit Fehlerrate vom Typ I bei $\alpha=0,05$.</p> <p>^g Für die MMRM-Analyse wurden die Faktoren: die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate.</p>				

In der ADVOCATE-Studie konnte die Entzündungsaktivität der Niere, gemessen als MCP-1:Kreatinin Verhältnis, deutlich gesenkt werden. Hierbei war über die gesamte Studiendauer und die Nachbeobachtungsphase die Wirksamkeit zwischen Prednison und Avacopan

vergleichbar. Beispielsweise wiesen 108/134 Patienten der Prednison-Gruppe zu Studienwoche 52 ein MCP-1:Kreatinin Verhältnis von 274,64 pg/mg und 106/134 Patienten der Avacopan-Gruppe von 252,10 pg/mg auf, was einer Reduktion im Vergleich zur Baseline von -70,10 % (GM) bzw. -72,89 % (GM) entsprach. In der CLEAR-Studie wurden die Ergebnisse der ADVOCATE-Studie bestätigt. Die Reduktion des MCP-1:Kreatinin Verhältnisse fiel unter der Behandlung mit Avacopan größer als unter der Behandlung mit Prednison aus.

Da der Vorteil von Avacopan hinsichtlich der Verbesserung des MCP-1:Kreatinin Verhältnisses im Vergleich zu Prednison nur numerisch und nicht statistisch signifikant war, ist der Zusatznutzen von Avacopan im Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere nicht belegbar.

Organschäden

Tabelle 4-243: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt Organschäden in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^c				
Baseline^d				
N	164	165	-	-
n (%)	163 (99,4)	165 (100)	-	
MW	0,72	0,66	-	
SD	1,393	1,544	-	
SEM	0,109	0,120	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	0,00	0,00	-	
Max	8,0	9,0	-	
26 Wochen				
N	164	165	-	-
n (%)	155 (58,7)	161 (97,6)	-	
MW	1,79	1,83	-	
SD	1,367	1,640	-	
SEM	0,110	0,129	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	2,00	2,00	-	
Max	8,0	9,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	165	-	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	155 (58,7)	161 (97,6)	-	belegbar
MW	1,03	1,16	-	
SD	1,013	1,277	-	
SEM	0,081	0,101	-	
Min	-2,0	-1,0	-	
Median	1,00	1,00	-	
Max	3,0	8,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	0,95 (0,093)	1,05 (0,091)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	0,77; 1,13	0,87; 1,23	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	0,10 (0,118)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,13; 0,33	
LS-MW Unterschied p-Wert ^e	-	-	0,4038	
Hedges' g	-	-	0,0476	
Hedges' g SEM	-	-	0,1125	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1739; 0,2690	
52 Wochen				
N	164	165	-	-
n (%)	151 (92,1)	150 (90,9)	-	
MW	1,95	1,99	-	
SD	1,368	1,711	-	
SEM	0,111	0,140	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	2,00	2,00	-	
Max	8,0	9,0	-	
Absolute Änderung der Messung am in Woche 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	165	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	151 (92,1)	150 (90,9)	-	
MW	1,23	1,28	-	
SD	1,086	1,322	-	
SEM	0,088	0,108	-	
Min	-2,0	-1,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Median	1,00	1,00	-	
Max	4,0	8,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	1,13 (0,094)	1,16 (0,092)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	0,95; 1,32	0,98; 1,34	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	0,03 (0,118)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,20; 0,26	
LS-MW Unterschied p-Wert ^e	-	-	0,7868	
Hedges' g	-	-	0,0146	
Hedges' g SEM	-	-	0,1153	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,2122; 0,2415	
CLEAR-Studie^c				
Baseline^d				
N	20	21	-	-
n (%)	20 (100)	21 (100)	-	
MW	1,2	0,5	-	
SD	1,35	1,21	-	
Min	0	0	-	
Median	1,0	0,0	-	
Max	5	4	-	
Tag 85				
N	20	21	-	-
n (%)	20 (100)	19 (90,5)	-	
MW	1,8	0,8	-	
SD	1,88	1,51	-	
Min	0	0	-	
Median	1,0	0,0	-	
Max	8	5	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	20	21	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	20 (100)	19 (90,5)	-	
MW	0,7	0,2	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	0,81	0,54	-	
Min	0	0	-	
Median	0,5	0,0	-	
Max	3	2	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^f)	-	-	0,2041	
LS-MW (MMRM-Analyse ^f)	-	-	-0,39	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^f)	-	-	-1,00; 0,22	
p-Wert (ANCOVA ^g)	-	-	0,0866	
LS-MW (ANCOVA ^g)	-	-	-0,37	
95 %-KI (ANCOVA ^g)	-	-	-0,80; 0,06	
Prozentuale Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	20	21	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	12 (60)	5 (23,8)	-	
MW	41,11	45,00	-	
SD	59,871	87,321	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	16,67	0,00	-	
Max	200,0	200,0	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^f)	-	-	0,7838	
LS-MW (MMRM-Analyse ^f)	-	-	11,11	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^f)	-	-	-71,86; 94,08	
p-Wert (ANCOVA ^g)	-	-	0,8034	
LS-MW (ANCOVA ^g)	-	-	9,91	
95 %-KI (ANCOVA ^g)	-	-	-72,24; 92,06	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population, n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; VDI: Vasculitis Damage Index; ANCOVA: Analysis of Covariance; MMRM: Mixed Model Repeated Measures</p> <p>^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten</p>				

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo</p> <p>^c Das Ausmaß an Organschäden der Studienpatienten wurde mittels des Vasculitis Damage Index (VDI) erhoben. Der Endpunkt Organschäden wurde als Ausmaß des Anstieges des VDI-Wertes im Verlauf der Behandlungsphase operationalisiert und vor der Verabreichung der Studienmedikation erhoben. Der Gesamtscore kann dabei Werte zwischen 0 (kein Schaden) und 64 Punkten (maximaler rechnerisch möglicher Organschaden) betragen.</p> <p>^d Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>^e Mit Hilfe von MMRM-Modellen berechnet, die auf den VDI-Wert zur Baseline, die Behandlungsgruppe, den Besuch, die Interaktion zwischen Behandlung und Besuch und die Stratifikationsfaktoren als Kovariaten beruhen. Zu den Stratifizierungsfaktoren zählen der AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), der AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)).</p> <p>^f In der MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) miteinbezogen, sowie der Baseline-Wert als Kovariate.</p> <p>^g ANCOVA wurde zur Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Darin wurden die Behandlung, der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate genutzt.</p>				

Anhand des VDI wurde deutlich, dass die Patienten während der ADVOCATE- und der CLEAR-Studie keine gravierenden Organschäden entwickelten, weil der VDI-Gesamtscore gering und über den Studienverlauf nahezu stabil geblieben war. Beispielsweise hatte sich der VDI-Gesamtscore zu Studienwoche 52 bei 151/164 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 1,23 Punkte (SD = 1,09) auf 1,95 Punkte (SD = 1,37) im Vergleich zur Baseline geändert. In der Avacopan-Gruppe wurden bei 150/166 Patienten vergleichbare Werte erfasst, und zwar ein VDI-Gesamtscore von durchschnittlich 1,99 Punkten (SD = 1,71) bzw. einer Änderung im Vergleich zur Baseline von 1,23 Punkten (SD = 1,32). Es lagen in beiden Studien gleichgerichtete Effekte vor.

Die Therapie konnte somit vor der Entstehung gravierender Organschäden schützen, wobei die Wirksamkeit zwischen Prednison und Avacopan in beiden Studien vergleichbar war. Aus dem Grund ist kein Zusatznutzen für Avacopan belegbar.

ANCA-Status

Tabelle 4-244: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt ANCA-Status in der Kategorie Morbidität

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^c				
PR3: 26 Wochen				
N	68	68	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	38 (55,9)	28 (41,2)	-	
Unterschied (%)	-	-	-14,7	
p-Wert ^d	-	-	0,1226	
OR ^e	-	-	0,5575	
OR 95 %-KI	-	-	0,2839; 1,0947	
RR	-	-	0,7403	
RR 95 %-KI	-	-	0,5217; 1,0503	
RD	-	-	-0,1471	
RD 95 %-KI	-	-	-0,3279; 0,0338	
52 Wochen				
N	67	66	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	25 (37,3)	31 (47,0)	-	
Unterschied (%)	-	-	9,7	
p-Wert ^d	-	-	0,4378	
OR ^e	-	-	1,3896	
OR 95 %-KI	-	-	0,7013; 2,7535	
RR	-	-	1,2066	
RR 95 %-KI	-	-	0,8168; 1,7824	
RD	-	-	0,0816	
RD 95 %-KI	-	-	-0,1011; 0,2643	
MPO				
26 Wochen				
N	83	85	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	25 (30,1)	13 (15,3)	-	
Unterschied (%)	-	-	-14,8	
p-Wert ^d	-	-	0,0347	
OR ^e	-	-	0,4272	
OR 95 %-KI	-	-	0,2030; 0,8991	
RR	-	-	0,5170	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
RR 95 %-KI	-	-	0,2875; 0,9297	
RD	-	-	-0,1483	
RD 95 %-KI	-	-	-0,2851; -0,0115	
52 Wochen				
N	85	84	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	30 (35,3)	20 (23,8)	-	
Unterschied (%)	-	-	-11,5	
p-Wert ^d	-	-	0,1424	
OR ^e	-	-	0,5783	
OR 95 %-KI	-	-	0,2975; 1,1245	
RR	-	-	0,6801	
RR 95 %-KI	-	-	0,4241; 1,0905	
RD	-	-	-0,1148	
RD 95 %-KI	-	-	-0,2631; 0,0334	
CLEAR-Studie^c				
Tag 85				
PR3				
N	10	8	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	2 (20)	2 (25)	-	
Unterschied (%)	-	5,0	-	
MPO				
N	10	13	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	1 (10)	0 (0,0)	-	
Unterschied (%)	-	-10,0	-	
<p>N: Patientenzahl mit entsprechendem ANCA-Status zur Baseline; n: Anzahl der Patienten, die ANCA-negativ wurden; KI: Konfidenzintervall OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Proteinase 3</p> <p>^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo</p> <p>^c Zur Baseline wurde der ANCA-Status der Patienten ermittelt und im Laufe der Studienphase überprüft, wie viele Patienten ANCA-negativ wurden. Im Fokus stand der Nachweis von PR3 und MPO Antikörpern, die mittels ELISA in IU/ml nachgewiesen wurden. Zu den entsprechenden Studienzeitpunkten wurde die Anzahl der Patienten angegeben (numerisch und prozentual), bei denen keine Antikörper mehr nachgewiesen werden konnten. Darüber hinaus wird der Unterschied in Prozent zum Kontrollarm ermittelt.</p> <p>^d Der p-Wert der ADVOCATE-Studie ist zweiseitig und wurde aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet.</p>				

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
^e Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme ≤ 1 % der Ereignisse auftreten.				

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

Der ANCA-Status wird zur Klassifizierung von AAV herangezogen und steht derzeit im unklaren Zusammenhang mit den Symptomen der Erkrankung. Die Wirksamkeit von Avacopan ist auf den Endpunkt ANCA-Status nicht belegbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-245: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kategorie Morbidität: Änderung der VAS- und Index-Werte des EQ-5D-5L Fragebogens

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^e				
EQ-5D-5L (VAS-Wert^d)				
Baseline^e				
N	164	166	-	-
n (%)	162 (98,8)	166 (100)	-	
MW	63,4	65,8	-	
SD	22,65	19,49	-	
SEM	1,78	1,51	-	
Min	0	12	-	
Median	70,0	70,0	-	
Max	100	100	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	150 (91,5)	153 (92,2)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	71,1	74,9	-	
SD	19,55	16,12	-	
SEM	1,60	1,30	-	
Min	5	15	-	
Median	75,0	75,0	-	
Max	100	100	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^e				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	150 (91,5)	153 (92,2)	-	
MW	7,1	9,0	-	
SD	22,37	18,48	-	
SEM	1,83	1,49	-	
Min	-65	-35	-	
Median	5,0	8,0	-	
Max	80	70	-	
LS-MW (SEM) ^f	5,5 (1,39)	9,1 (1,38)	-	
LS-MW 95 %-KI ^f	2,8; 8,2	6,4; 11,8	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^f	-	-	3,6 (1,84)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^f	-	-	-0,1; 7,2	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{f,g}	-	-	0,0533	
Hedges' g	-	-	0,1121	
Hedges' g SEM	-	-	0,1150	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1142; 0,3384	
52 Wochen				
N	164	166	-	
n (%)	146 (89)	149 (89,8)	-	
MW	73,1	78,5	-	
SD	20,29	15,36	-	
SEM	1,68	1,26	-	
Min	5	35	-	
Median	80,0	80,0	-	
Max	100	100	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^e				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	146 (89)	149 (89,8)	-	
MW	9,0	13,1	-	
SD	22,99	19,48	-	
SEM	1,90	1,60	-	
Min	-70	-50	-	
Median	10,0	10,0	-	
Max	95	75	-	
LS-MW (SEM) ^f	7,1 (1,41)	13,0 (1,39)	-	
LS-MW 95 %-KI ^f	4,3; 9,8	10,3; 15,7	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^f	-	-	5,9 (1,86)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^f	-	-	2,3; 9,6	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{f,g}	-	-	0,0015	
Hedges' g	-	-	0,1842	
Hedges' g SEM	-	-	0,1167	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0455; 0,4139	
EQ-5D-5L: Index-Wert^h				
Baseline^e				
N	164	166	-	-
n (%)	160 (97,6)	166 (100)	-	
MW	0,7740	0,7518	-	
SD	0,22365	0,23612	-	
SEM	0,01768	0,01833	-	
Min	-0,018	-0,021	-	
Median	0,8350	0,8280	-	
Max	1,000	1,000	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	146 (89)	152 (91,6)	-	
MW	0,7822	0,7886	-	
SD	0,21324	0,22957	-	
SEM	0,01765	0,01862	-	
Min	-0,134	-0,423	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Median	0,8265	0,8300	-	
Max	1,000	1,000	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^e				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	146 (89)	152 (91,6)	-	
MW	0,0042	0,0368	-	
SD	0,19661	0,24710	-	
SEM	0,01627	0,02004	-	
Min	-0,654	-1,423	-	
Median	0,0000	0,0000	-	
Max	0,746	0,788	-	
LS-MW (SEM) ^f	-0,0010 (0,01462)	0,0229 (0,01438)	-	
LS-MW 95 %-KI ^f	-0,0297; 0,0277	-0,0054; 0,0511	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^f	-	-	0,0239 (0,01933)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^f	-	-	-0,0141; 0,0618	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{f,g}	-	-	0,2168	
Hedges' g	-	-	0,0714	
Hedges' g SEM	-	-	0,1159	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1567; 0,2996	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	145 (88,4)	149 (89,8)	-	
MW	0,7792	0,8091	-	
SD	0,21088	0,19586	-	
SEM	0,01751	0,01605	-	
Min	-0,157	0,144	-	
Median	0,8140	0,8370	-	
Max	1,000	1,000	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^e				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	145 (88,4)	149 (89,8)	-	
MW	0,0045	0,0682	-	
SD	0,20009	0,21630	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SEM	0,01662	0,01772	-	
Min	-0,845	-0,515	-	
Median	0,0000	0,0010	-	
Max	0,746	0,788	-	
LS-MW (SEM) ^f	-0,0038 (0,01471)	0,0474 (0,01451)	-	
LS-MW 95 %-KI ^f	-0,0327; 0,0251	0,0189; 0,0759	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^f	-	-	0,0512 (0,01950)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^f	-	-	0,0130; 0,0895	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{f,g}	-	-	0,0088	
Hedges' g	-	-	0,1527	
Hedges' g SEM	-	-	0,1168	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0772; 0,3827	
CLEAR-Studie^{c,i}				
EQ-5D-5L: VAS-Wert^d				
Baseline^e				
N	11	13	-	-
n (%)	9 (81,8)	9 (69,2)	-	
MW	68,9	69,4	-	
SD	14,95	18,10	-	
Min	40	25	-	
Median	75,0	75,0	-	
Max	85	85	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	9 (81,8)	7 (53,8)	-	
MW	65,6	78,3	-	
SD	15,30	10,36	-	
Min	40	60	-	
Median	70,0	75,0	-	
Max	80	90	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	11	13	-	Nicht quantifizierbarer
n (%)	9 (81,8)	7 (53,8)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	-3,3	4,0	-	Zusatznutzen
SD	13,23	4,69	-	
Min	-30	0	-	
Median	0,0	5,0	-	
Max	15	13	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^j)	-	-	0,0464	
LS-MW (MMRM-Analyse ^j)	-	-	13,83	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^j)	-	-	0,23; 27,44	
Prozentuale Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	11	13	-	Zusatznutzen nicht belegbar
n (%)	9 (81,8)	7 (53,8)	-	
MW	-3,33	5,23	-	
SD	18,953	6,241	-	
Min	-37,5	0,0	-	
Median	0,00	5,88	-	
Max	25,0	17,3	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^j)	-	-	0,0811	
LS-MW (MMRM-Analyse ^j)	-	-	27,40	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^j)	-	-	-3,51; 58,31	
EQ-5D-5L: Index-Wert^h				
Baseline^e				
N	11	13	-	-
n (%)	9 (81,8)	9 (69,2)	-	
MW	0,884	0,909	-	
SD	0,1257	0,1549	-	
Min	0,691	0,577	-	
Median	0,879	1,000	-	
Max	1,000	1,000	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	9 (81,8)	7 (53,8)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	0,841	0,934	-	
SD	0,1381	0,0916	-	
Min	0,555	0,805	-	
Median	0,874	0,999	-	
Max	1,000	1,000	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	11	13	-	Zusatznutzen nicht belegbar
n (%)	9 (81,8)	7 (53,8)	-	
MW	-0,043	-0,047	-	
SD	0,1718	0,0721	-	
Min	-0,445	-0,194	-	
Median	0,000	-0,001	-	
Max	0,126	0,000	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^j)	-	-	0,3241	
LS-MW (MMRM-Analyse ^j)	-	-	0,068	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^j)	-	-	-0,07; 0,20	
Prozentuale Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^e				
N	11	13	-	Zusatznutzen nicht belegbar
n (%)	9 (81,8)	7 (53,8)	-	
MW	-3,36	-4,82	-	
SD	18,126	7,248	-	
Min	-44,5	-19,4	-	
Median	0,00	-0,10	-	
Max	17,1	0,0	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^j)	-	-	0,4416	
LS-MW (MMRM-Analyse ^j)	-	-	6,590	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^j)	-	-	-10,47; 23,65	
<p>N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; VAS: Visual Analog Scale; MMRM: Mixed Model Repeated Measures</p> <p>^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten.</p>				

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.				
^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo				
^c Für die Erhebung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen EQ-5D-5L als VAS- und Index-Erhebungsform verwendet.				
^d Beim VAS-Wert wird auf einer standardisierten, vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100 die empfundene Lebensqualität auf den einzelnen Dimensionen bewertet. Die Werte der EQ-5D VAS reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Lebensqualität anzeigen.				
^e Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.				
^f Mit Hilfe von MMRM-Modellen berechnet, die auf der Behandlungsgruppe, den Besuch, die Interaktion zwischen Behandlung und Besuch und die Stratifikationsfaktoren als Faktoren beruhen. Zu den Stratifizierungsfaktoren zählen der AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), der AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)). Als Kovariante wurde der Baselinewert herangezogen.				
^g Der p-Wert ist zweiseitig und wurde mittels t-Test berechnet				
^h Für den zugewiesenen Index-Wert gilt, dass ein optimal gesunder Mensch ein Index-Wert von 1 zugewiesen wird. Ein Wert < 0 (variabel) bedeutet den schlechtmöglichen Gesundheitszustand.				
ⁱ CLEAR-Studie: Die Darstellung beschränkt sich auf die Patienten in Studienphase 3.				
^j In der MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite miteinbezogen. Der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) sowie der Baseline-Wert dienten als Kovariaten.				

Gemessen am VAS-Wert des EQ-5D-5L Fragebogens haben die Patienten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Baseline als moderat eingeschätzt. Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe nahm der durchschnittliche VAS-Wert über die Studiendauer der ADVOCATE-Studie zu, allerdings fiel die Verbesserung und die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Avacopan deutlich größer aus. Zu Studienwoche 26 wurde knapp ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Avacopans verfehlt. Zu Studienwoche 52 war der Behandlungsunterschied von 5,9 Punkten zugunsten Avacopans statistisch relevant (Hedges'g = 0,1842; 95 %-KI = [-0,0455; 0,4139]; p = 0,0015). 146/164 Patienten der Prednison-Gruppe hatten zu Studienwoche 52 den VAS-Wert im Schnitt mit 73,1 Punkten (SD = 20,29) und damit einer Änderung von 9,0 Punkten (SD = 22,99) im Vergleich zur Baseline bewertet. 149/166 Patienten der Avacopan-Gruppe hingegen erzielten im Mittel einen VAS-Wert von 78,5 Punkten (SD = 15,36). Der Anstieg von 13,1 Punkten (SD = 19,48) im Vergleich zur Baseline zeigt zudem eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Avacopan an.

Dieser positive Effekt von Avacopan auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist auch in der CLEAR-Studie zu beobachten. Während bei den Patienten der Prednison-Gruppe zu Studientag 85 der VAS-Wert im Schnitt um -3,3 Punkte (SD = 13,23) abnahm, ist er unter Therapie mit Avacopan um mittlere 4,0 Punkte (SD = 4,69) angestiegen. Der Behandlungseffekt war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (95 %-KI = [0,23; 27,44]; p = 0,0464).

Der Index-Wert des EQ-5D-5L Fragebogens ist ebenfalls während der Studienphase stabil geblieben. Nur zu Studienwoche 52 lag in der ADVOCATE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten Avacopans vor (Hedges'g = 0,1527; 95 %-KI = [-0,0772; 0,3827]; p = 0,0088). Alle übrigen Index-Werte waren zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe vergleichbar. Diese Stabilisierung des Index-Wertes und damit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der CLEAR-Studie bestätigt.

In der ADVOCATE-Studie lagen sowohl beim VAS-Wert als auch beim Index-Wert statistisch signifikante Unterschiede zugunsten Avacopans vor. Beim VAS-Wert wurde zu Studienwoche 52 eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline unter Avacopan erzielt. Da beim Index-Wert das 95 %-KI nicht vollständig außerhalb des irrelevanten Bereichs liegt, lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte klinisch relevant sind. In der CLEAR-Studie wurde ebenfalls beim VAS-Wert eine statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans erzielt. Da keine weiterführenden statistischen Berechnungen vorliegen, ist der Zusatznutzen von Avacopan im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Allgemeine Lebensqualität

Tabelle 4-246: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeine Lebensqualität in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Fragebogen SF-36

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADVOCATE-Studie^c				
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	160 (97,6)	166 (100)	-	
MW	42,136	44,180	-	
SD	13,3035	12,6542	-	
SEM	1,0517	0,9822	-	
Min	10,33	9,88	-	
Median	42,278	44,636	-	
Max	71,31	69,27	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	147 (89,6)	154 (92,8)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	47,027	49,423	-	
SD	11,4936	10,6313	-	
SEM	0,9480	0,8567	-	
Min	12,99	8,58	-	
Median	48,949	52,441	-	
Max	67,35	67,72	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	147 (89,6)	154 (92,8)	-	
MW	4,722	5,190	-	
SD	13,8319	11,7422	-	
SEM	1,1408	0,9462	-	
Min	-30,57	-29,68	-	
Median	4,343	3,317	-	
Max	56,04	33,30	-	
LS-MW (SEM) ^e	3,271 (0,8403)	4,849 (0,8273)		
LS-MW 95 %-KI ^e	1,621; 4,921	3,225; 6,473		
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	1,578 (1,1154)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,611; 3,768	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,1575	
Hedges' g	-	-	0,0813	
Hedges' g SEM	-	-	0,1154	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1457; 0,3084	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	144 (87,8)	148 (89,2)	-	
MW	48,782	50,851	-	
SD	10,7550	9,7866	-	
SEM	0,8962	0,8045	-	
Min	16,08	27,97	-	
Median	50,408	53,342	-	
Max	66,42	72,17	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen
n (%)	144 (87,8)	148 (89,2)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
MW	6,309	6,831	-	belegbar
SD	13,4306	12,2263	-	
SEM	1,1192	1,0050	-	
Min	-33,82	-28,59	-	
Median	4,159	4,881	-	
Max	53,21	38,00	-	
LS-MW (SEM) ^e	4,694 (0,8491)	6,394 (0,8406)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	3,027; 6,361	4,744; 8,044	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	1,700 (1,1311)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	1,700; 3,920	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,1333	
Hedges' g	-	-	0,0877	
Hedges' g SEM	-	-	0,1171	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1428; 0,3182	
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	160 (97,6)	165 (99,4)	-	
MW	40,135	39,236	-	
SD	10,4853	10,2815	-	
SEM	0,8289	0,8004	-	
Min	12,16	14,41	-	
Median	41,132	39,968	-	
Max	60,43	62,72	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	147 (89,6)	153 (92,2)	-	
MW	42,052	44,161	-	
SD	10,4127	10,2911	-	
SEM	0,8588	0,8320	-	
Min	8,99	16,75	-	
Median	43,397	45,256	-	
Max	59,78	60,52	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	147 (89,6)	153 (92,2)	-	Zusatznutzen belegbar
MW	1,798	4,754	-	
SD	10,6917	10,6131	-	
SEM	0,8818	0,8580	-	
Min	-27,11	-43,12	-	
Median	0,935	3,798	-	
Max	33,05	32,97	-	
LS-MW (SEM) ^e	1,344 (0,7432)	4,445 (0,7332)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	-0,116; 2,803	3,005; 5,884	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	3,101 (0,9824)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	1,172; 5,030	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0017	
Hedges' g	-	-	0,1818	
Hedges' g SEM	-	-	0,1157	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0460; 0,4095	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	144 (87,8)	147 (88,6)	-	
MW	43,111	44,772	-	
SD	10,8021	9,7117	-	
SEM	0,9002	0,8010	-	
Min	9,84	18,65	-	
Median	44,613	46,220	-	
Max	60,88	61,75	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	144 (87,8)	147 (88,6)	-	
MW	3,431	5,291	-	
SD	11,0268	11,0114	-	
SEM	0,9189	0,9082	-	
Min	-33,28	-30,46	-	
Median	2,956	3,974	-	
Max	34,15	33,53	-	
LS-MW (SEM) ^e	2,626 (0,7505)	4,980 (0,7435)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LS-MW 95 %-KI ^e	1,153; 4,100	3,520; 6,440	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	2,354 (0,9952)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	0,400; 4,308	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0183	
Hedges' g	-	-	0,1383	
Hedges' g SEM	-	-	0,1174	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0927; 0,3693	
Körperliche Schmerzen				
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	161 (98,2)	166 (100)	-	
MW	52,71	51,40	-	
SD	32,727	30,623	-	
SEM	2,579	2,377	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	51,00	51,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	149 (90,9)	154 (92,8)	-	
MW	63,85	67,64	-	
SD	27,569	27,941	-	
SEM	2,259	2,252	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	62,00	74,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	149 (90,9)	154 (92,8)	-	
MW	10,95	15,70	-	
SD	35,252	32,853	-	
SEM	2,888	2,647	-	
Min	-88,0	-78,0	-	
Median	9,00	10,00	-	
Max	100,0	100,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LS-MW (SEM) ^e	9,82 (2,197)	14,75 (2,164)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	5,51; 14,13	10,50; 19,00	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	4,93 (2,910)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,78; 10,65	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0905	
Hedges' g	-	-	0,0971	
Hedges' g SEM	-	-	0,1150	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1292; 0,3234	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	65,40	68,84	-	
SD	27,555	27,634	-	
SEM	2,288	2,256	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	62,00	74,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	14,46	16,84	-	
SD	35,772	34,657	-	
SEM	2,971	2,830	-	
Min	-100,0	-69,0	-	
Median	19,00	10,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	11,87 (2,220)	16,12 (2,185)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	7,51; 16,23	11,83; 20,41	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	4,26 (2,945)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-1,53; 10,04	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,1488	
Hedges' g	-	-	0,0840	
Hedges' g SEM	-	-	0,1165	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1453; 0,3133	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	161 (98,2)	166 (100)	-	
MW	51,11	51,44	-	
SD	19,205	20,650	-	
SEM	1,514	1,603	-	
Min	10,0	5,0	-	
Median	52,00	52,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	148 (90,2)	154 (92,8)	-	
MW	49,59	54,71	-	
SD	20,339	20,173	-	
SEM	1,672	1,626	-	
Min	10,0	10,0	-	
Median	47,00	55,00	-	
Max	100,0	97,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	148 (90,2)	154 (92,8)	-	
MW	-2,40	3,25	-	
SD	18,408	19,914	-	
SEM	1,513	1,605	-	
Min	-47,0	-57,0	-	
Median	-3,00	5,00	-	
Max	45,0	92,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	-2,89 (1,428)	3,12 (1,405)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	-5,70; -0,09	0,36; 5,88	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	6,01 (1,885)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	2,31; 9,71	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0015	
Hedges' g	-	-	0,1830	
Hedges' g SEM	-	-	0,1154	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0440; 0,4100	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	52,53	57,32	-	
SD	22,418	20,463	-	
SEM	1,862	1,671	-	
Min	5,0	5,0	-	
Median	52,00	57,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	0,89	6,35	-	
SD	19,528	21,262	-	
SEM	1,622	1,736	-	
Min	-52,0	-50,0	-	
Median	2,00	5,00	-	
Max	50,0	90,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	-0,17 (1,442)	5,84 (1,420)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	-3,01; 2,66	3,05; 8,63	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	6,02 (1,906)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	2,27; 9,76	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0017	
Hedges' g	-	-	0,1834	
Hedges' g SEM	-	-	0,1167	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0463; 0,4131	
Physisches Wohlbefinden				
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	161 (98,2)	166 (100)	-	
MW	62,55	67,20	-	
SD	22,382	20,192	-	
SEM	1,764	1,567	-	
Min	0,0	5,0	-	
Median	65,00	70,00	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	148 (90,2)	154 (92,8)	-	
MW	71,96	75,91	-	
SD	19,532	17,772	-	
SEM	1,606	1,432	-	
Min	10,0	10,0	-	
Median	75,00	80,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	148 (90,2)	154 (92,8)	-	
MW	9,29	8,80	-	
SD	21,492	16,901	-	
SEM	1,767	1,362	-	
Min	-50,0	-50,0	-	
Median	10,00	5,00	-	
Max	85,0	50,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	6,84 (1,331)	8,29 (1,318)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	4,23; 9,45	5,70; 10,87	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	1,44 (1,771)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-2,03; 4,92	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,4150	
Hedges' g	-	-	0,0467	
Hedges' g SEM	-	-	0,1151	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1799; 0,2732	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	144 (87,8)	148 (89,2)	-	
MW	75,40	78,16	-	
SD	17,986	17,944	-	
SEM	1,499	1,475	-	
Min	25,0	30,0	-	
Median	80,00	85,00	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	144 (87,8)	148 (89,2)	-	
MW	12,17	11,44	-	
SD	21,553	18,037	-	
SEM	1,796	1,483	-	
Min	-45,0	-40,0	-	
Median	10,00	10,00	-	
Max	80,0	65,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	9,66 (1,347)	10,89 (1,337)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	7,01; 12,30	8,26; 13,51	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	1,23 (1,796)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-2,30; 4,76	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,4940	
Hedges' g	-	-	0,0400	
Hedges' g SEM	-	-	0,1171	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1904; 0,2704	
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	162 (98,8)	165 (99,4)	-	
MW	64,10	63,74	-	
SD	27,294	26,812	-	
SEM	2,144	2,087	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	70,00	70,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	150 (91,5)	153 (92,2)	-	
MW	67,90	71,93	-	
SD	26,076	25,721	-	
SEM	2,129	2,079	-	
Min	0,0	0,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Median	75,00	80,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	150 (91,5)	153 (92,2)	-	
MW	3,14	8,42	-	
SD	27,657	24,634	-	
SEM	2,258	1,992	-	
Min	-80,0	-75,0	-	
Median	0,00	5,00	-	
Max	95,0	80,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	1,88 (1,787)	7,31 (1,773)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	-1,62; 5,39	3,83; 10,79	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	5,43 (2,368)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	0,78; 10,08	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0222	
Hedges' g	-	-	0,1314	
Hedges' g SEM	-	-	0,1150	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0950; 0,3578	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	145 (88,4)	149 (89,8)	-	
MW	70,58	73,93	-	
SD	25,838	24,717	-	
SEM	2,146	2,025	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	80,00	85,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	145 (88,4)	149 (89,8)	-	
MW	6,99	10,97	-	
SD	27,476	24,994	-	
SEM	2,282	2,048	-	
Min	-85,0	-65,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Median	5,00	5,00	-	
Max	85,0	90,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	4,82 (1,809)	9,55 (1,790)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	1,27; 8,37	6,03; 13,06	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	4,72 (2,399)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	0,01; 9,43	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0493	
Hedges' g	-	-	0,1145	
Hedges' g SEM	-	-	0,1167	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1153; 0,3442	
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^d				
N	164	166	-	
n (%)	162 (98,8)	166 (100)	-	
MW	67,08	67,77	-	
SD	29,950	30,242	-	
SEM	2,353	2,347	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	75,00	75,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	
n (%)	150 (91,5)	154 (92,8)	-	
MW	71,28	77,22	-	
SD	28,649	25,989	-	
SEM	2,339	2,094	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	75,00	83,33	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	150 (91,5)	154 (92,8)	-	
MW	4,00	9,09	-	
SD	35,862	31,157	-	
SEM	2,928	2,511	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
Min	-100,0	-75,0	-		
Median	0,00	0,00	-		
Max	100,0	100,0	-		
LS-MW (SEM) ^e	1,40 (2,183)	7,32 (2,158)	-		
LS-MW 95 %-KI ^e	-2,88; 5,68	3,09; 11,56	-		
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	5,92 (2,910)		
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	0,21; 11,63		
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0421		
Hedges' g	-	-	0,1164		
Hedges' g SEM	-	-	0,1148		
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1095; 0,3423		
52 Wochen					
N	164	166	-		
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-		
MW	74,54	79,00	-		
SD	25,980	24,572	-		
SEM	2,157	2,006	-		
Min	0,0	16,7	-		
Median	75,00	91,67	-		
Max	100,0	100,0	-		
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d					
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar	
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-		
MW	7,36	11,22	-		
SD	32,372	30,850	-		
SEM	2,688	2,519	-		
Min	-75,0	-66,7	-		
Median	0,00	0,00	-		
Max	100,0	100,0	-		
LS-MW (SEM) ^e	4,14 (2,212)	9,38 (2,181)	-		
LS-MW 95 %-KI ^e	-0,21; 8,48	5,09; 13,66	-		
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	5,24 (2,949)		
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,55; 11,03		
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0759		
Hedges' g	-	-	0,1032		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Hedges' g SEM	-	-	0,1165	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1262; 0,3325	
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^d				
N	164	166	-	
n (%)	162 (98,8)	166 (100)	-	
MW	47,49	46,07	-	
SD	31,180	30,541	-	
SEM	2,450	2,370	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	50,00	50,00	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	
n (%)	150 (91,5)	154 (92,8)	-	
MW	57,83	65,67	-	
SD	28,390	27,990	-	
SEM	2,318	2,255	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	56,25	68,75	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	
n (%)	150 (91,5)	154 (92,8)	-	
MW	10,29	18,52	-	
SD	33,286	33,699	-	
SEM	2,718	2,716	-	
Min	-62,5	-100,0	-	
Median	9,38	12,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	7,52 (2,198)	16,78 (2,173)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	3,21; 11,84	12,52; 21,05	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	9,26 (2,919)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	3,53; 14,99	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0016	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Hedges' g	-	-	0,1815	
Hedges' g SEM	-	-	0,1150	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0447; 0,4077	
52 Wochen				
N	164	166	-	
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	62,46	65,88	-	
SD	29,394	29,159	-	
SEM	2,441	2,381	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	62,50	68,75	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	
n (%)	145 (88,4)	150 (90,4)	-	
MW	15,60	18,60	-	
SD	32,652	33,804	-	
SEM	2,712	2,760	-	
Min	-75,0	-100,0	-	
Median	18,75	18,75	-	
Max	93,8	100,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	12,27 (2,228)	17,12 (2,198)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	7,89; 16,64	12,81; 21,44	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	4,86 (2,961)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,96; 10,67	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,1014	
Hedges' g	-	-	0,0953	
Hedges' g SEM	-	-	0,1165	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1340; 0,3247	
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^d				
N	164	166	-	
n (%)	160 (97,6)	166 (100)	-	
MW	59,06	61,14	-	
SD	31,221	31,080	-	

Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SEM	2,468	2,412	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	62,50	62,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	
n (%)	147 (89,6)	154 (92,8)	-	
MW	73,72	77,19	-	
SD	28,359	24,924	-	
SEM	2,339	2,008	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	75,00	87,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	147 (89,6)	154 (92,8)	-	
MW	13,86	15,75	-	
SD	31,383	31,468	-	
SEM	2,588	2,536	-	
Min	-75,0	-62,5	-	
Median	12,50	12,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	11,09 (2,037)	14,50 (2,002)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	7,09; 15,09	10,57; 18,43	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	3,41 (2,704)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-1,90; 8,72	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,2076	
Hedges' g	-	-	0,0725	
Hedges' g SEM	-	-	0,1153	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1545; 0,2995	
52 Wochen				
N	164	166	-	
n (%)	144 (87,8)	149 (89,8)	-	
MW	75,95	80,62	-	
SD	28,013	22,249	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SEM	2,334	1,823	-	
Min	0,0	12,5	-	
Median	87,50	87,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	144 (87,8)	149 (89,8)	-	
MW	17,19	19,38	-	
SD	32,316	33,999	-	
SEM	2,693	2,785	-	
Min	-62,5	-75,0	-	
Median	12,50	12,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	13,56 (2,059)	18,06 (2,030)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	9,52, 17,60	14,08, 22,05	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	4,51 (2,740)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,87, 9,88	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,1005	
Hedges' g	-	-	0,0959	
Hedges' g SEM	-	-	0,1169	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1342; 0,3260	
Vitalität				
Baseline^d				
N	164	166	-	-
n (%)	161 (98,2)	166 (100)	-	
MW	42,91	44,65	-	
SD	24,602	23,195	-	
SEM	1,939	1,800	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	37,50	43,75	-	
Max	100,0	100,0	-	
26 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	148 (90,2)	154 (92,8)	-	
MW	51,44	57,01	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	23,181	22,287	-	
SEM	1,905	1,796	-	
Min	0,0	0,0	-	
Median	50,00	62,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 26 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	148 (90,2)	154 (92,8)	-	
MW	8,18	12,16	-	
SD	26,245	25,957	-	
SEM	2,157	2,092	-	
Min	-68,8	-50,0	-	
Median	6,25	6,25	-	
Max	75,0	75,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	6,42 (1,751)	12,03 (1,727)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	2,98; 9,86	8,63; 15,42	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	5,60 (2,314)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	1,06; 10,15	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0157	
Hedges' g	-	-	0,1389	
Hedges' g SEM	-	-	0,1152	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,0879; 0,3657	
52 Wochen				
N	164	166	-	-
n (%)	144 (87,8)	148 (89,2)	-	
MW	55,69	59,50	-	
SD	23,605	21,718	-	
SEM	1,967	1,785	-	
Min	0,0	6,3	-	
Median	56,25	62,50	-	
Max	100,0	100,0	-	
Absolute Änderung der Messung in Wochen 52 im Vergleich zur Baseline^d				
N	164	166	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	144 (87,8)	148 (89,2)	-	
MW	13,15	14,48	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	24,964	26,103	-	
SEM	2,080	2,146	-	
Min	-43,8	-56,3	-	
Median	9,38	12,50	-	
Max	87,5	75,0	-	
LS-MW (SEM) ^e	10,48 (1,770)	14,36 (1,750)	-	
LS-MW 95 %-KI ^e	7,00; 13,96	10,92; 17,80	-	
LS-MW Unterschied (SEM) ^e	-	-	3,88 (2,346)	
LS-MW Unterschied 95 %-KI ^e	-	-	-0,73; 8,48	
LS-MW Unterschied p-Wert ^{e,f}	-	-	0,0987	
Hedges' g	-	-	0,0965	
Hedges' g SEM	-	-	0,1171	
Hedges' g 95 %-KI	-	-	-0,1340; 0,3270	
CLEAR-Studie^{e,g}				
Mentaler Gesamtscore				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	45,491	50,981	-	
SD	8,8106	13,4335	-	
SEM	2,7862	4,4778	-	
Min	28,86	17,47	-	
Max	60,09	62,86	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	44,725	56,453	-	
SD	10,2805	4,1614	-	
SEM	3,2510	1,5729	-	
Min	26,62	50,89	-	
Max	58,05	61,87	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	-0,766	2,197	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	12,297	2,822	-	
SEM	3,888	1,066	-	
Min	-17,24	-0,99	-	
Max	22,67	7,72	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0076	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	13,697	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	3,799; 23,595	
Körperlicher Gesamtscore				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	40,476	44,886	-	
SD	8,3573	10,4566	-	
SEM	2,6428	3,4855	-	
Min	23,70	26,27	-	
Max	51,38	56,54	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	45,859	51,491	-	
SD	4,6106	5,9217	-	
SEM	1,4580	2,2382	-	
Min	37,83	39,73	-	
Max	50,76	57,96	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	5,383	4,863	-	
SD	8,521	6,391	-	
SEM	2,694	2,415	-	
Min	-5,31	-1,42	-	
Max	23,16	13,45	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,2553	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	4,467	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-3,328; 12,263	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Körperliche Schmerzen				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	67,7	71,9	-	
SD	30,94	37,05	-	
SEM	9,78	12,35	-	
Min	22	12	-	
Max	100	100	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	80,5	93,0	-	
SD	19,50	18,52	-	
SEM	6,17	7,00	-	
Min	52	51	-	
Max	100	100	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	12,8	14,0	-	
SD	23,28	24,60	-	
SEM	7,36	9,30	-	
Min	-32	0	-	
Max	40	59	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,2097	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	14,2	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-8,3; 36,7	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	45,0	66,2	-	
SD	20,70	16,26	-	
SEM	6,55	5,42	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	13	40	-	
Max	78	87	-	
Tag 85				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	50,7	61,8	-	
SD	13,89	20,04	-	-
SEM	4,39	7,58	-	
Min	31	32	-	
Max	70	87	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	5,7	-1,5	-	
SD	19,13	14,57	-	
SEM	6,05	5,51	-	
Min	-41	-17	-	Kein Zusatznutzen belegbar
Max	20	28	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0974	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	15,1	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-2,9; 33,0	
Physisches Wohlbefinden				
Baseline^d				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	66,0	81,7	-	
SD	16,63	19,53	-	-
SEM	5,26	6,51	-	
Min	35	35	-	
Max	85	100	-	
Tag 85				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	65,0	88,6	-	
SD	16,33	10,69	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SEM	5,16	4,04	-	
Min	30	70	-	
Max	85	100	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	-1,0	2,1	-	
SD	15,42	12,86	-	
SEM	4,88	4,86	-	
Min	-20	-20	-	
Max	30	20	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0073	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	19,2	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	5,4; 32,9	
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	67,0	74,4	-	
SD	20,84	33,02	-	
SEM	6,59	11,01	-	
Min	15	15	-	
Max	90	100	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	72,2	92,9	-	
SD	12,04	9,06	-	
SEM	3,81	3,43	-	
Min	45	75	-	
Max	85	100	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	5,2	11,4	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	22,14	22,31	-	
SEM	7,00	8,43	-	
Min	-35	-5	-	
Max	45	60	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0401	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	19,0	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,9; 37,1	
Emotionale Rollenfunktion				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	75,0	76,9	-	
SD	22,57	38,59	-	
SEM	7,14	12,86	-	
Min	42	0	-	
Max	100	100	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	75,0	95,2	-	
SD	26,94	9,45	-	
SEM	8,52	3,57	-	
Min	25	75	-	
Max	100	100	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	0,0	10,7	-	
SD	34,71	21,89	-	
SEM	10,98	8,27	-	
Min	-67	-8	-	
Max	50	50	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0201	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	27,7	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	4,5; 50,9	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Körperliche Rollenfunktion				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	45,7	59,7	-	
SD	31,46	41,94	-	
SEM	9,95	13,98	-	
Min	0	0	-	
Max	100	100	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	59,4	83,9	-	
SD	17,25	24,70	-	
SEM	5,45	9,34	-	
Min	38	38	-	
Max	94	100	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	13,7	16,1	-	
SD	34,97	24,44	-	
SEM	11,06	9,24	-	
Min	-50	0	-	
Max	63	63	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0590	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	23,3	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-0,9; 47,5	
Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	73,8	81,9	-	
SD	19,94	34,86	-	
SEM	6,31	11,62	-	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Min	50	0	-	
Max	100	100	-	
Tag 85				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	80,0	96,4	-	
SD	22,20	9,45	-	-
SEM	7,02	3,57	-	
Min	38	75	-	
Max	100	100	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	6,3	5,4	-	
SD	31,32	9,83	-	
SEM	9,90	3,72	-	
Min	-63	0	-	Kein Zusatznutzen belegbar
Max	38	25	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,1507	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	17,7	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-6,6; 42,0	
Vitalität				
Baseline^d				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	41,28	54,88	-	
SD	17,465	31,972	-	-
SEM	5,523	10,657	-	
Min	6,3	6,3	-	
Max	62,5	100,0	-	
Tag 85				
N	11	13	-	
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	45,64	71,44	-	
SD	14,153	21,004	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SEM	4,476	7,939	-	
Min	25,0	37,5	-	
Max	68,8	93,8	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	4,36	10,71	-	
SD	20,418	15,590	-	
SEM	6,457	5,893	-	
Min	-37,5	-12,5	-	
Max	31,2	31,2	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0123	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	25,62	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	5,79; 45,44	
Berichtete Gesundheitsveränderung				
Baseline^d				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)	-	
MW	3,8	3,4	-	
SD	0,92	0,88	-	
SEM	0,29	0,29	-	
Min	2	2	-	
Max	5	5	-	
Tag 85				
N	11	13	-	-
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	3,8	2,9	-	
SD	0,79	1,07	-	
SEM	0,25	0,40	-	
Min	2	1	-	
Max	5	4	-	
Absolute Änderung der Messung am Tag 85 im Vergleich zur Baseline^d				
N	11	13	-	Kein Zusatznutzen belegbar
n (%)	10 (90,9)	7 (53,8)	-	
MW	0,0	-0,4	-	

Statistik	Prednison ^{a,b}	Avacopan ^{a,b}	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
SD	1,15	1,27	-	
SEM	0,37	0,48	-	
Min	-2	-3	-	
Max	2	1	-	
p-Wert (MMRM-Analyse ^h)	-	-	0,0959	
LS-MW(MMRM-Analyse ^h)	-	-	-1,0	
95 %-KI (MMRM-Analyse ^h)	-	-	-2,2; 0,2	

N: Patientenzahl der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; SF-36: Short Form 36; MMRM: Mixed Model Repeated Measures

^a ADVOCATE-Studie: Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.

^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo

^c Der Endpunkt allgemeine Lebensqualität wurde anhand des etablierten, validierten und krankheitsübergreifenden Gesundheitsfragebogens Short Form 36 (SF-36) in seiner 2. Version bewertet. Die mögliche Punktzahl reicht von 0 bis 100 Punkten. Null Punkte spiegeln die größtmögliche Einschränkung wider, während 100 Punkte den bestmöglichen allgemeinen Gesundheitszustand darstellen.

^d Baseline ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation.

^e Mit Hilfe von MMRM-Modellen berechnet, die auf der Behandlungsgruppe, den Besuch, die Interaktion zwischen Behandlung und Besuch und die Stratifikationsfaktoren als Faktoren beruhen. Zu den Stratifizierungsfaktoren zählen der AAV Status (neu diagnostiziert oder rezidierte AAV), der AAV Typ (Anti-PR3 oder Anti-MPO ANCA) und die Begleitmedikation (Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral)). Als Kovariante wurde der Baselinewert herangezogen.

^f Zweiseitiger p-Wert mittels t-Tests berechnet.

^g In der CLEAR-Studie wurde der Endpunkt mittels Amendment 3.0 (30. Mai 2014) in die Studie aufgenommen und kam daher nur für Patienten der Studienphase 3 zur Anwendung. Die Darstellung beschränkt sich deshalb auf die Patienten dieser Studienphase.

^h In einer MMRM-Analyse wurden als Faktoren die Behandlung, die Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite miteinbezogen. Der AAV-Krankheitsstatus (neu erkrankt oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (MPO oder PR3) sowie der Baseline-Werte dienten als Kovariaten.

In der ADVOCATE-Studie hatten sich der mentale und körperliche Gesamtscore über die Studiendauer von 52 Wochen erhöht, was eine Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität anzeigt. Der mentale Gesamtscore fiel zur Studienphase in der Avacopan-Gruppe stets numerisch höher aus. Beispielsweise betrug er zu Studienwoche 26 bei 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt 47,03 Punkte (SD = 11,49) und bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 49,42 Punkte (SD = 10,63). Dies entsprach einem Anstieg im Vergleich zur Baseline von 4,72 Punkten (SD = 13,83) bzw. 5,19 Punkten (SD = 11,74).

Das physische Wohlbefinden nahm in beiden Behandlungsarmen über die Studiendauer zu, wobei numerisch höhere Werte in der Avacopan-Gruppe vorlagen. Zu Studienwoche 52 beispielsweise lagen bei 144/164 Patienten der Prednison-Gruppe durchschnittlich

75,40 Punkte (SD = 17,99) und bei 148/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 78,16 Punkte (SD = 17,94) vor. Dies entsprach einer mittleren Erhöhung von 12,17 Punkten (SD = 21,55) bzw. 11,44 Punkten (SD = 18,04) im Vergleich zur Baseline und war somit in beiden Behandlungsarmen klinisch relevant.

Die emotionale Rollenfunktion verbesserte sich ebenso über die Studiendauer, wobei sie von den Patienten der Avacopan-Gruppe stets höher bewertet wurde. Zu Studienwoche 26 lag ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von 5,92 Punkten (SD = 2,91) zugunsten Avacopans vor (Hedges'g = 0,1148; 95 %-KI = [-0,1095; 0,3423]; p = 0,0421). 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe gaben zu diesem Zeitpunkt im Schnitt 71,28 Punkte (SD = 2,34) und 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 77,22 Punkte (SD = 25,99) an. Zu Studienwoche 52 wurde unter der Behandlung mit Avacopan eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Rollenfunktion mit einer Änderung von 11,22 Punkten (SD = 30,85) im Vergleich zur Baseline bei 150/166 Patienten erzielt. In der Prednison-Gruppe hingegen lag nur eine durchschnittliche Änderung von 7,36 Punkten (SD = 32,37) bei 145/164 Patienten vor.

Über die Studiendauer lag in beiden Behandlungsarmen eine klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit im Vergleich zur Baseline vor. In der Prednison-Gruppe wurde eine mittlere Zunahme von 13,86 Punkte (SD = 31,38) bei 147/164 Patienten zu Studienwoche 26 und von 17,19 Punkten (SD = 32,32) bei 144/164 Patienten zu Studienwoche 52 berichtet. In der Avacopan-Gruppe lag bei 154/166 Patienten zu Studienwoche 26 eine Erhöhung von durchschnittlich 15,75 Punkten (SD = 31,47) und bei 149/166 Patienten zu Studienwoche 52 von 19,38 Punkten (SD = 33,999) im Vergleich zur Baseline vor. Die Bewertung der Avacopan-Patienten fiel numerisch stets höher aus. Zum Beispiel betrug die durchschnittliche soziale Funktionsfähigkeit zu Studienwoche 52 bei 144/164 Patienten der Prednison-Gruppe 75,95 Punkte (SD = 28,01) und bei 149/166 Patienten der Avacopan-Gruppe 80,62 Punkte (SD = 22,25).

Über die gesamte Studiendauer wurde unter der Therapie mit Avacopan eine klinisch relevante Verbesserung der Vitalität im Vergleich zur Baseline erzielt. Zu Studienwoche 26 lag bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe eine Erhöhung von 12,16 Punkten (SD = 25,96) und zu Studienwoche 52 bei 148/166 Patienten von 14,48 Punkten (SD = 26,1) vor. Die Bewertung der Vitalität war unter Avacopan stets höher ausgefallen und mit einem Behandlungsunterschied von mittleren 5,60 Punkten (SD = 2,31) zu Studienwoche 26 statistisch signifikant (Hedges'g = 0,1389; 95 %-KI = [-0,0879; 0,3657]; p = 0,0157). 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe gaben eine durchschnittliche Bewertung von 57,01 Punkten (SD = 22,29) ab; 148/164 Patienten der Prednison-Gruppe hingegen nur durchschnittlich 51,44 Punkte (SD = 23,18). Zu Studienwoche 52 wurde auch in der Prednison-Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung mit einem Anstieg der Vitalität von mittleren 13,15 Punkten (SD = 24,96) im Vergleich zur Baseline erzielt.

Der körperliche Gesamtscore wurde sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu Studienwoche 52 von den Patienten der Avacopan-Gruppe signifikant höher bewertet als von den Patienten der Prednison-Gruppe (Woche 26: Behandlungsunterschied von 3,1 Punkten; Hedges'g = 0,1818;

95 %-KI = [-0,0460; 0,4095]; $p = 0,0017$. Woche 52: Behandlungsunterschied von 2,34 Punkten; Hedges'g = 0,1383; 95 %-KI = [-0,0927; 0,3693]; $p = 0,0183$). Zu Studienwoche 26 beispielsweise hatte sich der körperliche Gesamtscore im Vergleich zur Baseline durchschnittlich bei 147/164 Patienten der Prednison-Gruppe um 1,8 Punkte (SD = 10,69) auf 42,05 Punkte (SD = 10,41) geändert, während bei 153/166 Patienten der Avacopan-Gruppe ein Anstieg von 4,75 Punkten (SD = 10,61) auf 44,16 Punkten (SD = 10,29) vorlag.

Bei der Unterkategorie körperliche Schmerzen lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor, jedoch waren die Ergebnisse der Avacopan-Gruppe denen der Prednison-Gruppe numerisch überlegen. Beispielsweise bewerteten zu Studienwoche 26 149/164 Patienten der Prednison-Gruppe ihre körperlichen Schmerzen im Schnitt mit 63,85 Punkten (SD = 27,57) und 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe mit 67,64 Punkten (SD = 27,94). In beiden Behandlungsarmen wurde zu Studienwoche 26 und 52 eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline beobachtet. In der Prednison-Gruppe lag eine Erhöhung von 10,95 Punkten (SD = 35,25) bzw. 14,46 Punkten (SD = 35,77) vor. In der Avacopan-Gruppe wiederum fiel die Erhöhung mit 15,70 Punkten (SD = 32,85) bzw. 16,84 Punkten (SD = 34,66) größer aus.

Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung wurde von den Patienten unter der Behandlung mit Avacopan sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu Studienwoche 52 statistisch signifikant besser als unter der Behandlung mit Prednison bewertet (Studienwoche 26: Hedges'g = 0,1830; 95 %-KI = [-0,0440; 0,4100]; $p = 0,0015$. Studienwoche 52: Hedges'g = 0,1834; 95 %-KI = [-0,0463; 0,4131]; $p = 0,0017$). Zu Studienwoche 26 schätzten 148/164 Patienten der Prednison-Gruppe ihre allgemeine Gesundheitswahrnehmung mit 49,59 Punkten (SD = 20,34) schlechter als zur Baseline ein (Änderung -2,40 Punkte (SD = 18,41), während sie bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe um 3,25 Punkten (SD = 19,91) auf 54,71 Punkte (SD = 20,17) angestiegen war. Diese Ergebnisse spiegeln somit wird eine deutliche Wirksamkeit Avacopans auf die allgemeine Gesundheitswahrnehmung wider.

Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde zu Studienwoche 26 und 52 von den Patienten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant besser bewertet als von den Patienten der Prednison-Gruppe (Studienwoche 26: Hedges'g = 0,1314; 95 %-KI = [-0,0950; 0,3578]; $p = 0,0222$. Studienwoche 52: Hedges'g = 0,1145; 95 %-KI = [-0,1153; 0,3442]; $p = 0,0493$). Beispielsweise lag zu Studienwoche 26 eine Bewertung von durchschnittlich 67,90 Punkte (SD = 26,08) bei 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe und von 71,93 Punkte (SD = 25,72) bei 153/166 Patienten der Avacopan-Gruppe vor. Der Vorteil der Avacopan-Behandlung wurde zudem durch eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline zu Studienwoche 52 mit einem mittleren Anstieg von 10,97 Punkten (SD = 24,99) deutlich, was unter der Therapie mit Prednison nicht erzielt wurde.

Die Wirksamkeit beider Therapien wird insbesondere bei der Unterkategorie körperliche Rollenfunktion deutlich, da über die gesamte Studiendauer in beiden Behandlungsarmen eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline erzielt worden war. Allerdings waren die Bewertungen der Patienten der Avacopan-Gruppe stets höher ausgefallen und zu

Studienwoche 26 mit einem Unterschied von mittleren 9,26 Punkten (SD = 2,92) im Vergleich zur Prednison-Gruppe statistisch signifikant (Hedges'g = 0,1815; 95 %-KI = [-0,0447; 0,4077]; p = 0,0016). So erhöhte sich der Baseline-Wert der körperlichen Rollenfunktion bei 150/164 Patienten der Prednison-Gruppe um durchschnittlich 10,29 Punkte (SD = 33,29) auf 57,83 Punkte (SD = 28,39) und bei 154/166 Patienten der Avacopan-Gruppe um sogar 18,52 Punkte (SD = 33,7) auf 65,67 Punkte (SD = 27,99). Zu Studienwoche 52 wurde bei 145/164 Patienten der Prednison-Gruppe eine mittlere Erhöhung im Vergleich zur Baseline von 15,60 Punkten (SD = 32,65) und bei 150/166 Patienten der Avacopan-Gruppe um 18,60 Punkten (SD = 33,8) erzielt.

In der CLEAR-Studie hatte sich der mentale Gesamtscore unter der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zu Prednison statistisch signifikant verbessert (95 %-KI = [3,799; 23,595]; p = 0,0076). Die Unterkategorie Vitalität wurde von den Patienten der Avacopan-Gruppe an Tag 85 statistisch signifikant besser bewertet als von Patienten der Prednison-Gruppe (95 %-KI = [5,79; 45,44]; p = 0,0123). Das physische Wohlbefinden hatte sich unter der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zu Prednison ebenfalls signifikant verbessert (95 %-KI = [5,4; 32,9]; p = 0,0073). Die emotionale Rollenfunktion wurde bei Patienten Avacopan-Gruppe signifikant besser eingeschätzt als bei Patienten der Prednison-Gruppe (95 %-KI = [4,5; 50,9]; p = 0,0201). Die soziale Funktionsfähigkeit stieg unter Behandlung mit Avacopan numerisch an. Patienten der Avacopan-Gruppe schätzten mit durchschnittlich 96,4 Punkten (SD = 9,45) ihre soziale Funktionsfähigkeit an Studientag 85 sehr hoch ein.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass unter der Behandlung mit Avacopan der körperliche Gesamtscore über die Studienzeit leicht angestiegen war. Numerische Verbesserungen wurden bei den Unterkategorien körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung berichtet. Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde unter der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zu Prednison an Tag 85 statistisch signifikant verbessert (95 %-KI = [0,9; 37,1]; p = 0,0401). Die absolute Änderung der berichteten Gesundheitswahrnehmung war bei den Patienten der Avacopan-Gruppe stärker ausgeprägt als bei den Patienten der Prednison-Gruppe.

Die Ergebnisse belegen studienübergreifend, dass sich unter der Behandlung mit Avacopan der Gesundheitszustand und die allgemeine Lebensqualität der Patienten deutlich und zum Teil sogar klinisch relevant verbessert hat. Außerdem lag in verschiedenen Kategorien sowie im Gesamtscore statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans im Vergleich zu Prednison vor. Insbesondere die körperlichen Items profitieren von der Avacopan-Behandlung. In der ADVOCATE-Studie lag das 95 %-KI von Hedges'g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass sich nicht mit hinreichender Sicherheit ein klinisch relevanter Effekt ableiten lässt. In der CLEAR-Studie liegen ebenfalls statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans vor, jedoch fehlen weiterführende statistische Analysen. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen Avacopans im Endpunkt allgemeine Lebensqualität nicht quantifizierbar.

Allgemeine Sicherheit

Tabelle 4-247: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Avacopan für patientenrelevante Endpunkte Unerwünschte Ereignisse in der Kategorie allgemeine Sicherheit

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
ADVCADE-Studie^e							
Unerwünschte Ereignisse	161 (98,2)	164 (98,8)	1,426 [0,2773; 7,3327]	1,0063 [0,9798; 1,0336]	0,0062 [-0,0262; 0,0387]	0,6837	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	103 (62,8)	100 (60,2)	0,898 [0,5771; 1,3975]	0,9594 [0,8093; 1,1372]	-0,0256 [-0,1366; 0,0854]	0,6522	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	123 (75,0)	96 (57,8)	0,46 [0,2884; 0,7336]	0,772 [0,6602; 0,9028]	-0,1717 [-0,2779; -0,0654]	0,0011	Geringer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit nicht- studienbegleitenden Glukokortikoiden	92 (56,1)	69 (41,6)	0,5587 [0,3616; 0,8631]	0,7423 [0,5931; 0,9291]	-0,1453 [-0,2581; -0,0325]	0,0112	Geringer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	131 (79,9)	107 (64,5)	0,4603 [0,2808; 0,7544]	0,8077 [0,7049; 0,9254]	-0,1542 [-0,2555; -0,0529]	0,0021	Geringer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	30 (18,3)	31 (18,7)	1,0252 [0,5902; 1,7806]	1,0204 [0,6514; 1,5985]	0,0038 [-0,086; 0,0936]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	4 (2,4)	8 (4,8)	1,9127 [0,5975; 6,1229]	1,8662 [0,6076; 5,7318]	0,0238 [-0,0225; 0,0701]	0,3788	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	61 (37,2)	50 (30,1)	0,7295 [0,462; 1,1518]	0,8113 [0,5989; 1,0989]	-0,0707 [-0,1785; 0,037]	0,2002	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	35 (21,3)	28 (16,9)	0,7506 [0,4339; 1,2986]	0,7932 [0,5091; 1,2357]	-0,0447 [-0,1355; 0,046]	0,3287	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	9 (5,5)	6 (3,6)	0,6629 [0,2386; 1,8416]	0,676 [0,2552; 1,7906]	-0,0187 [-0,0698; 0,0323]	0,4417	Kein Zusatznutzen belegbar
Schweregrad UEs							
Mild	34 (20,7)	33 (19,9)	0,9492 [0,557; 1,6177]	0,9594 [0,628; 1,4656]	-0,0085 [-0,10140,0843]	0,8916	Kein Zusatznutzen belegbar
Moderat	68 (41,5)	82 (49,4)	1,3754 [0,8916; 2,1218]	1,1899 [0,9387; 1,5083]	0,0793 [-0,03380,1925]	0,1526	Kein Zusatznutzen belegbar
Schwerwiegend	41 (25,0)	39 (23,5)	0,9219 [0,5586; 1,5216]	0,9404 [0,6439; 1,3733]	-0,0151 [-0,11360,0835]	0,7978	Kein Zusatznutzen belegbar
Lebensbedrohlich	14 (8,5)	8 (4,8)	0,5566 [0,2319; 1,336]	0,5792 [0,2554; 1,3134]	-0,0372 [-0,097 0,0226]	0,1924	Kein Zusatznutzen belegbar
Tod	4 (2,4)	2 (1,2)	0,542 [0,1138; 2,5828]	0,5489 [0,1187; 2,5373]	-0,0123 [-0,04730,0226]	0,4467	Kein Zusatznutzen belegbar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	74 (45,1)	70 (42,2)	0,8875 [0,575; 1,3697]	0,9349 [0,7324; 1,1935]	-0,0295 [-0,1426; 0,0835]	0,6571	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	25 (15,2)	20 (12,0)	0,7655 [0,4094; 1,4315]	0,7943 [0,4629; 1,363]	-0,032 [-0,112; 0,0481]	0,4259	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher	24 (14,6)	11 (6,6)	0,4241	0,4637	-0,0801	0,0203	Geringer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Prednison/Placebo			[0,203; 0,8861]	[0,2381; 0,9032]	[-0,1522; -0,008]		Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	12 (7,3)	10 (6,0)	0,8185 [0,3498; 1,9155]	0,8299 [0,376; 1,8317]	-0,0129 [-0,0728; 0,047]	0,6655	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	27 (16,5)	16 (9,6)	0,5482 [0,2854; 1,0528]	0,5928 [0,3349; 1,0493]	-0,0682 [-0,1467; 0,0102]	0,0732	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid i.v.	6 (3,7)	8 (4,8)	1,3077 [0,46; 3,7172]	1,292 [0,4761; 3,5058]	0,0116 [-0,0379; 0,0611]	0,786	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit oralem Cyclophosphamid	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9878 [0,1689; 5,7786]	0,988 [0,1735; 5,6275]	-0,0001 [-0,0298; 0,0295]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	13 (7,9)	10 (6,0)	0,7529 [0,3261; 1,7386]	0,7684 [0,3533; 1,6716]	-0,019 [-0,08; 0,042]	0,5245	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	8 (4,9)	6 (3,6)	0,7456 [0,2623; 2,1196]	0,7555 [0,2784; 2,0501]	-0,0126 [-0,0622; 0,0369]	0,5976	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Mycophenolat-Mofetil	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5891 [0,0522; 4,8898]	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216	Kein Zusatznutzen belegbar
Unerwünschte Ereignisse nach SOC							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	124 (75,6)	113 (68,1)	0,6901 [0,4266; 1,1164]	0,9007 [0,7868; 1,0311]	-0,0754 [-0,1781; 0,0274]	0,1427	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	83 (50,6)	101 (60,8)	1,5125 [0,9785; 2,3379]	1,201 [0,9897; 1,4573]	0,1023 [-0,0103; 0,215]	0,076	Kein Zusatznutzen belegbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	93 (56,7)	92 (55,4)	0,9495 [0,6155; 1,4647]	0,9774 [0,8081; 1,1822]	-0,0129 [-0,126; 0,1003]	0,8253	Kein Zusatznutzen belegbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	87 (53,0)	76 (45,8)	0,7487 [0,4863; 1,1526]	0,8638 [0,6943; 1,0746]	-0,0727 [-0,1863; 0,041]	0,2258	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	85 (51,8)	73 (44,0)	0,7309 [0,4745; 1,1258]	0,8493 [0,678; 1,064]	-0,0785 [-0,1921; 0,035]	0,186	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Nervensystems	73 (44,5)	71 (42,8)	0,932 [0,604; 1,4383]	0,9611 [0,753; 1,2268]	-0,0174 [-0,1305; 0,0957]	0,8244	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	80 (48,8)	68 (41,0)	0,73 [0,473; 1,1266]	0,8407 [0,6616; 1,0683]	-0,0782 [-0,1912; 0,0349]	0,184	Kein Zusatznutzen belegbar
Untersuchungen	67 (40,9)	69 (41,6)	1,0296 [0,6651; 1,5939]	1,0173 [0,7872; 1,3146]	0,0071 [-0,1051; 0,1194]	0,9114	Kein Zusatznutzen belegbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	62 (37,8)	55 (33,1)	0,8163 [0,5204; 1,2804]	0,8773 [0,6563; 1,1728]	-0,0467 [-0,1559; 0,0625]	0,4208	Kein Zusatznutzen belegbar
Gefäßerkrankungen	48 (29,3)	48 (28,9)	0,9831 [0,6126; 1,5778]	0,988 [0,707; 1,3807]	-0,0035 [-0,1076; 0,1005]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54 (32,9)	45 (27,1)	0,7593 [0,4744; 1,2154]	0,8248 [0,5934; 1,1466]	-0,0582 [-0,163; 0,0466]	0,2802	Kein Zusatznutzen belegbar
Verletzungen, Vergiftungen und durch	48 (29,3)	37 (22,3)	0,6956	0,7639	-0,0698	0,1667	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Eingriffe bedingte Komplikationen			[0,4243; 1,1402]	[0,5289; 1,1034]	[-0,17; 0,0304]		belegbar
Psychiatrische Erkrankungen	44 (26,8)	32 (19,3)	0,6543 [0,3911; 1,0948]	0,7216 [0,4848; 1,0739]	-0,0755 [-0,1721; 0,0211]	0,1172	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Immunsystems	41 (25,0)	30 (18,1)	0,6649 [0,3926; 1,1263]	0,7261 [0,4796; 1,0994]	-0,0693 [-0,1638; 0,0252]	0,1414	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (17,1)	27 (16,3)	0,9442 [0,5315; 1,6772]	0,9533 [0,5913; 1,5369]	-0,0081 [-0,0946; 0,0784]	0,8832	Kein Zusatznutzen belegbar
Augenerkrankungen	43 (26,2)	25 (15,1)	0,5034 [0,2917; 0,8686]	0,5792 [0,3735; 0,8982]	-0,1116 [-0,2042; -0,019]	0,0142	Beträchtlicher Zusatznutzen
Herzkrankungen	21 (12,8)	26 (15,7)	1,2589 [0,6809; 2,3276]	1,2178 [0,7193; 2,0617]	0,0286 [-0,0528; 0,11]	0,5294	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	16 (9,8)	20 (12,0)	1,2594 [0,6334; 2,5039]	1,2275 [0,666; 2,2622]	0,0229 [-0,0503; 0,0962]	0,5971	Kein Zusatznutzen belegbar
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,8)	10 (6,0)	3,0958 [0,9053; 10,5866]	2,964 [0,9014; 9,7464]	0,0419 [-0,0057; 0,0896]	0,086	Kein Zusatznutzen belegbar
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (9,8)	6 (3,6)	0,3645 [0,1431; 0,9281]	0,3892 [0,1612; 0,9399]	-0,0614 [-0,121; -0,0018]	0,0282	Geringer Zusatznutzen
Endokrine Erkrankungen	22 (13,4)	5 (3,0)	0,2157 [0,0827; 0,5628]	0,2415 [0,0975; 0,5982]	-0,104 [-0,1684; -0,0397]	0,0005	Erheblicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität und SOC							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	103 (62,8)	100 (60,2)	0,898 [0,5771; 1,3975]	0,9594 [0,8093; 1,1372]	-0,0256 [-0,1366; 0,0854]	0,6522	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit	123 (75,0)	96 (57,8)	0,46	0,772	-0,1717	0,0011	Geringer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Prednison/Placebo			[0,2884; 0,7336]	[0,6602; 0,9028]	[-0,2779; -0,0654]		Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	24 (14,6)	30 (18,1)	1,2814 [0,7163; 2,2922]	1,2299 [0,7564; 1,9999]	0,0344 [-0,0514; 0,1201]	0,4576	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	19 (11,6)	30 (18,1)	1,6672 [0,9019; 3,082]	1,5453 [0,9134; 2,6145]	0,0649 [-0,0175; 0,1473]	0,1213	Kein Zusatznutzen belegbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	54 (32,9)	51 (30,7)	0,904 [0,5698; 1,4344]	0,9336 [0,682; 1,2781]	-0,022 [-0,1286; 0,0845]	0,7233	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	58 (35,4)	42 (25,3)	0,6215 [0,3876; 0,9965]	0,7178 [0,5155; 0,9995]	-0,1006 [-0,2053; 0,004]	0,0553	Kein Zusatznutzen belegbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	18 (11,0)	16 (9,6)	0,8682 [0,4305; 1,7511]	0,8812 [0,4704; 1,6507]	-0,0134 [-0,085; 0,0583]	0,7204	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	29 (17,7)	26 (15,7)	0,8663 [0,4874; 1,5399]	0,8875 [0,5501; 1,4318]	-0,0202 [-0,1067; 0,0663]	0,6595	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	12 (7,3)	11 (6,6)	0,9023 [0,3929; 2,0721]	0,9089 [0,4203; 1,9657]	-0,0069 [-0,0679; 0,0541]	0,8322	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit	9 (5,5)	11 (6,6)	1,2105	1,196	0,0114	0,8183	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Prednison/Placebo			[0,4983; 2,9407]	[0,5205; 2,7479]	[-0,0461; 0,0689]		belegbar
Untersuchungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	20 (12,2)	28 (16,9)	1,4505 [0,7853; 2,6791]	1,3735 [0,8124; 2,3222]	0,0467 [-0,0352; 0,1286]	0,2748	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	26 (15,9)	15 (9,0)	0,5347 [0,2742; 1,0426]	0,5779 [0,3208; 1,041]	-0,0682 [-0,1451; 0,0088]	0,0675	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	24 (14,6)	23 (13,9)	0,9391 [0,5093; 1,7316]	0,9477 [0,5616; 1,5993]	-0,0078 [-0,0893; 0,0737]	0,8758	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	37 (22,6)	18 (10,8)	0,4236 [0,2313; 0,7757]	0,4874 [0,2917; 0,8145]	-0,1172 [-0,2028; -0,0316]	0,0049	Beträchtlicher Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	8 (4,9)	7 (4,2)	0,8658 [0,3165; 2,3684]	0,8718 [0,3345; 2,2721]	-0,0066 [-0,0576; 0,0444]	0,7981	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	18 (11,0)	9 (5,4)	0,4776 [0,2116; 1,078]	0,5073 [0,2392; 1,0763]	-0,0555 [-0,1206; 0,0095]	0,073	Kein Zusatznutzen belegbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	13 (7,9)	11 (6,6)	0,8299 [0,3664; 1,8801]	0,8416 [0,395; 1,7932]	-0,013 [-0,0751; 0,0491]	0,6773	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit	18 (11,0)	15 (9,0)	0,8102	0,8278	-0,0194	0,5865	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Prednison/Placebo			[0,3975; 1,6513]	[0,4367; 1,5692]	[-0,0902; 0,0514]		belegbar
Erkrankungen des Nervensystems							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	15 (9,1)	22 (13,3)	1,5018 [0,7562; 2,9828]	1,4342 [0,7792; 2,6396]	0,0411 [-0,0329; 0,115]	0,2955	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	17 (10,4)	18 (10,8)	1,05 [0,5255; 2,098]	1,0444 [0,5635; 1,9358]	0,0048 [-0,0677; 0,0773]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	14 (8,5)	9 (5,4)	0,6261 [0,2681; 1,4619]	0,6473 [0,294; 1,4252]	-0,0311 [-0,0921; 0,0298]	0,2877	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	28 (17,1)	14 (8,4)	0,4554 [0,2323; 0,8927]	0,5027 [0,2774; 0,9108]	-0,0864 [-0,1639; -0,0089]	0,0209	Geringer Zusatznutzen
Augenerkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	3 (1,8)	2 (1,2)	0,7013 [0,1364; 3,6059]	0,7057 [0,1413; 3,5257]	-0,0062 [-0,0387; 0,0262]	0,6837	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	13 (7,9)	6 (3,6)	0,4545 [0,1737; 1,189]	0,4757 [0,1914; 1,1825]	-0,0431 [-0,0993; 0,0131]	0,1033	Kein Zusatznutzen belegbar
Psychiatrische Erkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	13 (7,9)	5 (3,0)	0,3822 [0,1384; 1,0556]	0,4025 [0,1529; 1,0594]	-0,0491 [-0,1041; 0,0058]	0,0554	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit	31 (18,9)	12 (7,2)	0,3429	0,3921	-0,1167	0,0018	Erheblicher

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Prednison/Placebo			[0,1711; 0,687]	[0,2112; 0,7279]	[-0,1945; -0,039]		Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	20 (12,2)	13 (7,8)	0,6199 [0,3007; 1,2781]	0,6506 [0,3389; 1,2492]	-0,0436 [-0,1143; 0,0271]	0,2032	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	22 (13,4)	8 (4,8)	0,3396 [0,1495; 0,7718]	0,3732 [0,1747; 0,7974]	-0,086 [-0,1535; -0,0184]	0,0072	Beträchtlicher Zusatznutzen
Endokrine Erkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	3 (1,8)	0 (0,0)	0,1321 [0,0136; 1,2784]	0,1411 [0,0073; 2,7111]	-0,0183 [-0,0449; 0,0083]	0,1216	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	12 (7,3)	3 (1,8)	0,2612 [0,0782; 0,872]	0,2766 [0,0862; 0,8873]	-0,0551 [-0,1059; -0,0043]	0,018	Beträchtlicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse durch Glukokortikoide nach SOC							
Unerwünschte Ereignisse	131 (79,9)	107 (64,5)	0,4603 [0,2808; 0,7544]	0,8077 [0,7049; 0,9254]	-0,1542 [-0,2555; -0,0529]	0,0021	Geringer Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (13,4)	34 (20,5)	1,6491 [0,922; 2,9494]	1,5149 [0,9323; 2,4616]	0,0707 [-0,0159; 0,1573]	0,1066	Kein Zusatznutzen belegbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	66 (40,2)	50 (30,1)	0,6421 [0,4079; 1,0107]	0,7503 [0,5582; 1,0084]	-0,1012 [-0,2098; 0,0073]	0,065	Kein Zusatznutzen belegbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	31 (18,9)	27 (16,3)	0,8355 [0,4754; 1,4683]	0,8625 [0,5424; 1,3717]	-0,0264 [-0,1145; 0,0618]	0,5649	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und	10 (6,1)	12 (7,2)	1,1905 [0,5087; 2,7859]	1,1762 [0,5329; 2,5959]	0,0113 [-0,0485; 0,0712]	0,826	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Mediastinums							
Untersuchungen	30 (18,3)	17 (10,2)	0,5162 [0,2743; 0,9714]	0,5669 [0,3281; 0,9794]	-0,0805 [-0,1616; 0,0006]	0,041	Geringer Zusatznutzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	39 (23,8)	20 (12,0)	0,4446 [0,2478; 0,7975]	0,5128 [0,3147; 0,8354]	-0,1173 [-0,2052; -0,0294]	0,0062	Beträchtlicher Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen	19 (11,6)	12 (7,2)	0,6037 [0,2865; 1,2721]	0,6333 [0,3219; 1,246]	-0,0436 [-0,1125; 0,0254]	0,191	Kein Zusatznutzen belegbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (12,2)	17 (10,2)	0,8251 [0,419; 1,6248]	0,8434 [0,4627; 1,5374]	-0,0195 [-0,0937; 0,0546]	0,6044	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Nervensystems	17 (10,4)	20 (12,0)	1,1794 [0,5989; 2,3225]	1,1574 [0,6349; 2,1097]	0,0168 [-0,0573; 0,0909]	0,7278	Kein Zusatznutzen belegbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (18,3)	21 (12,7)	0,6516 [0,3577; 1,1869]	0,6965 [0,419; 1,1576]	-0,0564 [-0,1403; 0,0275]	0,1724	Kein Zusatznutzen belegbar
Augenerkrankungen	15 (9,1)	6 (3,6)	0,3906 [0,1522; 1,0025]	0,4143 [0,1701; 1,0091]	-0,0553 [-0,1138; 0,0032]	0,0442	Kein Zusatznutzen belegbar
Psychiatrische Erkrankungen	34 (20,7)	16 (9,6)	0,4147 [0,2205; 0,78]	0,4725 [0,2738; 0,8154]	-0,1109 [-0,1936; -0,0283]	0,0056	Beträchtlicher Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (14,6)	10 (6,0)	0,3848 [0,1803; 0,8211]	0,4234 [0,2124; 0,8443]	-0,0861 [-0,1572; -0,015]	0,0112	Beträchtlicher Zusatznutzen
Endokrine Erkrankungen	14 (8,5)	4 (2,4)	0,2874 [0,0975; 0,8469]	0,3066 [0,1089; 0,8635]	-0,0613 [-0,116; -0,0065]	0,0157	Beträchtlicher Zusatznutzen
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte	7 (4,3)	9 (5,4)	1,2667 [0,4742; 3,3835]	1,2515 [0,4924; 3,1807]	0,0115 [-0,0408; 0,0639]	0,7987	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Komplikationen							
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad							
Unerwünschte Ereignisse	161 (98,2)	164 (98,8)	1,426 [0,2773; 7,3327]	1,0063 [0,9798; 1,0336]	0,0062 [-0,0262; 0,0387]	0,6837	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	34 (20,7)	33 (19,9)	0,9492 [0,557; 1,6177]	0,9594 [0,628; 1,4656]	-0,0085 [-0,1014; 0,0843]	0,8916	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	68 (41,5)	82 (49,4)	1,3754 [0,8916; 2,1218]	1,1899 [0,9387; 1,5083]	0,0793 [-0,0338; 0,1925]	0,1526	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	41 (25,0)	39 (23,5)	0,9219 [0,5586; 1,5216]	0,9404 [0,6439; 1,3733]	-0,0151 [-0,1136; 0,0835]	0,7978	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	14 (8,5)	8 (4,8)	0,5566 [0,2319; 1,336]	0,5792 [0,2554; 1,3134]	-0,0372 [-0,097; 0,0226]	0,1924	Kein Zusatznutzen belegbar
tödlich	4 (2,4)	2 (1,2)	0,542 [0,1138; 2,5828]	0,5489 [0,1187; 2,5373]	-0,0123 [-0,0473; 0,0226]	0,4467	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	83 (50,6)	101 (60,8)	1,5125 [0,9785; 2,3379]	1,201 [0,9897; 1,4573]	0,1023 [-0,0103; 0,215]	0,076	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	49 (29,9)	68 (41,0)	1,6227 [1,0307; 2,5546]	1,3672 [1,0175; 1,8371]	0,1109 [0,0023; 0,2194]	0,0388	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	29 (17,7)	31 (18,7)	1,0678 [0,6125; 1,8615]	1,055 [0,6703; 1,6605]	0,0099 [-0,0794; 0,0992]	0,8868	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	3 (1,8)	2 (1,2)	0,7013 [0,1364; 3,6059]	0,7057 [0,1413; 3,5257]	-0,0062 [-0,0387; 0,0262]	0,6837	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
tödlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	124 (75,6)	113 (68,1)	0,6901 [0,4266; 1,1164]	0,9007 [0,7868; 1,0311]	-0,0754 [-0,1781; 0,0274]	0,1427	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	62 (37,8)	60 (36,1)	0,9316 [0,5967; 1,4546]	0,9564 [0,7226; 1,2657]	-0,0166 [-0,1268; 0,0936]	0,8197	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	49 (29,9)	39 (23,5)	0,7229 [0,4437; 1,1777]	0,7884 [0,5509; 1,1282]	-0,0638 [-0,1651; 0,0374]	0,2138	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	9 (5,5)	12 (7,2)	1,3243 [0,5534; 3,1689]	1,3 [0,5751; 2,9388]	0,0174 [-0,0413; 0,0761]	0,6531	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898] ^e	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216	Kein Zusatznutzen belegbar
tödlich	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898] ^e	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216	Kein Zusatznutzen belegbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	93 (56,7)	92 (55,4)	0,9495 [0,6155; 1,4647]	0,9774 [0,8081; 1,1822]	-0,0129 [-0,126; 0,1003]	0,8253	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	61 (37,2)	57 (34,3)	0,8837 [0,5641; 1,3844]	0,9237 [0,6927; 1,2318]	-0,0286 [-0,138; 0,0809]	0,6462	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	29 (17,7)	33 (19,9)	1,1526 [0,6653; 1,9969]	1,122 [0,7186; 1,7517]	0,022 [-0,0683; 0,1123]	0,6731	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	3 (1,8)	2 (1,2)	0,7013 [0,1364; 3,6059]	0,7057 [0,1413; 3,5257]	-0,0062 [-0,0387; 0,0262]	0,6837	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	80 (48,8)	68 (41,0)	0,73 [0,473; 1,1266]	0,8407 [0,6616; 1,0683]	-0,0782 [-0,1912; 0,0349]	0,184	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	47 (28,7)	37 (22,3)	0,7163 [0,4364; 1,1759]	0,78 [0,5388; 1,1292]	-0,0637 [-0,1635; 0,0362]	0,207	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
moderat	27 (16,5)	27 (16,3)	0,9857 [0,5526; 1,7581]	0,988 [0,6097; 1,6009]	-0,002 [-0,0879; 0,0839]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	4 (2,4)	2 (1,2)	0,542 [0,1138; 2,5828]	0,5489 [0,1187; 2,5373]	-0,0123 [-0,0473; 0,0226]	0,4467	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9878 [0,1689; 5,7786]	0,988 [0,1735; 5,6275]	-0,0001 [-0,0298; 0,0295]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Untersuchungen	67 (40,9)	69 (41,6)	1,0296 [0,6651; 1,5939]	1,0173 [0,7872; 1,3146]	0,0071 [-0,1051; 0,1194]	0,9114	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	43 (26,2)	37 (22,3)	0,8088 [0,4896; 1,3362]	0,8517 [0,5825; 1,2453]	-0,0393 [-0,1378; 0,0592]	0,442	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	19 (11,6)	26 (15,7)	1,4073 [0,7502; 2,6399]	1,3427 [0,7796; 2,3124]	0,0408 [-0,0392; 0,1207]	0,3364	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	5 (3,0)	5 (3,0)	0,9876 [0,2969; 3,2855]	0,988 [0,3091; 3,1582]	-0,0004 [-0,0434; 0,0427]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	85 (51,8)	73 (44,0)	0,7309 [0,4745; 1,1258]	0,8493 [0,678; 1,064]	-0,0785 [-0,1921; 0,035]	0,186	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	63 (38,4)	56 (33,7)	0,8173 [0,5219; 1,2798]	0,8791 [0,6601; 1,1707]	-0,0468 [-0,1564; 0,0628]	0,4226	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	21 (12,8)	15 (9,0)	0,6829 [0,3419; 1,3639]	0,7123 [0,3845; 1,3194]	-0,0377 [-0,111; 0,0356]	0,2938	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	1 (0,6)	2 (1,2)	1,932 [0,1996; 18,7032]	1,6466 [0,22; 12,3232]	0,006 [-0,0205; 0,0324]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Gefäßerkrankungen	48 (29,3)	48 (28,9)	0,9831 [0,6126; 1,5778]	0,988 [0,707; 1,3807]	-0,0035 [-0,1076; 0,1005]	1	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
mild	29 (17,7)	27 (16,3)	0,9055 [0,5117; 1,6024]	0,921 [0,5741; 1,4776]	-0,0142 [-0,1012; 0,0729]	0,7705	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	15 (9,1)	17 (10,2)	1,129 [0,5494; 2,3201]	1,1155 [0,583; 2,1341]	0,0109 [-0,0589; 0,0808]	0,8528	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	4 (2,4)	2 (1,2)	0,542 [0,1138; 2,5828]	0,5489 [0,1187; 2,5373]	-0,0123 [-0,0473; 0,0226]	0,4467	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
tödlich	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	87 (53,0)	76 (45,8)	0,7487 [0,4863; 1,1526]	0,8638 [0,6943; 1,0746]	-0,0727 [-0,1863; 0,041]	0,2258	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	52 (31,7)	50 (30,1)	0,9289 [0,5834; 1,479]	0,9504 [0,6896; 1,3096]	-0,0159 [-0,1216; 0,0899]	0,812	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	31 (18,9)	23 (13,9)	0,694 [0,3871; 1,2445]	0,7371 [0,4521; 1,2018]	-0,0505 [-0,1362; 0,0353]	0,236	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	3 (1,8)	3 (1,8)	0,9878 [0,221; 4,4157]	0,988 [0,2281; 4,2792]	-0,0002 [-0,0351; 0,0347]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
tödlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Nervensystems	73 (44,5)	71 (42,8)	0,932 [0,604; 1,4383]	0,9611 [0,753; 1,2268]	-0,0174 [-0,1305; 0,0957]	0,8244	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	54 (32,9)	41 (24,7)	0,6705 [0,4157; 1,0813]	0,7523 [0,5347; 1,0586]	-0,0823 [-0,1857; 0,0211]	0,1142	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	14 (8,5)	27 (16,3)	2,0461	1,8738	0,0773	0,0444	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
			[1,0402; 4,0247]	[1,0299; 3,4091]	[0,0007; 0,1539]		belegbar
schwer	5 (3,0)	3 (1,8)	0,6208 [0,1597; 2,4134]	0,6287 [0,1675; 2,36]	-0,0124 [-0,0517; 0,0269]	0,5004	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (17,1)	27 (16,3)	0,9442 [0,5315; 1,6772]	0,9533 [0,5913; 1,5369]	-0,0081 [-0,0946; 0,0784]	0,8832	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	12 (7,3)	7 (4,2)	0,5737 [0,2259; 1,457]	0,5928 [0,2461; 1,4281]	-0,031 [-0,0873; 0,0253]	0,2469	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	11 (6,7)	15 (9,0)	1,3656 [0,6166; 3,0245]	1,3316 [0,6406; 2,7681]	0,0233 [-0,0408; 0,0874]	0,5409	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	5 (3,0)	5 (3,0)	0,9876 [0,2969; 3,2855]	0,988 [0,3091; 3,1582]	-0,0004 [-0,0434; 0,0427]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	62 (37,8)	55 (33,1)	0,8163 [0,5204; 1,2804]	0,8773 [0,6563; 1,1728]	-0,0467 [-0,1559; 0,0625]	0,4208	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	39 (23,8)	34 (20,5)	0,8273 [0,4929; 1,3886]	0,8629 [0,5769; 1,2908]	-0,033 [-0,1286; 0,0626]	0,5086	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	19 (11,6)	16 (9,6)	0,818 [0,4086; 1,6376]	0,836 [0,4501; 1,5528]	-0,0195 [-0,092; 0,053]	0,5958	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	3 (1,8)	4 (2,4)	1,2778 [0,3108; 5,2534]	1,2703 [0,3195; 5,0499]	0,0058 [-0,0313; 0,0429]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	1 (0,6)	1 (0,6)	0,9879 [0,0615; 15,8619]	0,988 [0,1038; 9,4009]	-0,0001 [-0,0229; 0,0227]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Augenerkrankungen	43 (26,2)	25 (15,1)	0,5034 [0,2917; 0,8686]	0,5792 [0,3735; 0,8982]	-0,1116 [-0,2042; -0,019]	0,0142	Beträchtlicher Zusatznutzen
mild	38 (23,2)	16 (9,6)	0,3602 [0,1931; 0,6718]	0,4234 [0,248; 0,7229]	-0,1353 [-0,22; -0,0506]	0,001	Erheblicher Zusatznutzen
moderat	3 (1,8)	9 (5,4)	2,7832 [0,8014; 9,6662]	2,6817 [0,8025; 8,961]	0,0359 [-0,0102; 0,0821]	0,1387	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
schwer	2 (1,2)	0 (0,0)	0,1329 [0,0083; 2,1335]	0,1976 [0,0096; 4,0844]	-0,0122 [-0,0351; 0,0107]	0,2462	Kein Zusatznutzen belegbar
Herzerkrankungen	21 (12,8)	26 (15,7)	1,2589 [0,6809; 2,3276]	1,2178 [0,7193; 2,0617]	0,0286 [-0,0528; 0,11]	0,5294	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	11 (6,7)	11 (6,6)	0,9871 [0,4231; 2,3032]	0,988 [0,4491; 2,1736]	-0,0008 [-0,0607; 0,0591]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	7 (4,3)	13 (7,8)	1,8469 [0,7361; 4,6338]	1,7784 [0,7479; 4,2288]	0,0356 [-0,0217; 0,0929]	0,2484	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898]	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216	Kein Zusatznutzen belegbar
tödlich	1 (0,6)	-0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Psychiatrische Erkrankungen	44 (26,8)	32 (19,3)	0,6543 [0,3911; 1,0948]	0,7216 [0,4848; 1,0739]	-0,0755 [-0,1721; 0,0211]	0,1172	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	31 (18,9)	24 (14,5)	0,7287 [0,4087; 1,2992]	0,7684 [0,4745; 1,2443]	-0,0444 [-0,1308; 0,0419]	0,3034	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	12 (7,3)	8 (4,8)	0,6543 [0,2662; 1,608]	0,6718 [0,2888; 1,5629]	-0,025 [-0,0825; 0,0326]	0,3661	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	16 (9,8)	20 (12,0)	1,2594 [0,6334; 2,5039]	1,2275 [0,666; 2,2622]	0,0229 [-0,0503; 0,0962]	0,5971	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	13 (7,9)	16 (9,6)	1,2303 [0,579; 2,6146]	1,2075 [0,6079; 2,3985]	0,0171 [-0,05; 0,0842]	0,6982	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
moderat	3 (1,8)	4 (2,4)	1,2778 [0,3108; 5,2534]	1,2703 [0,3195; 5,0499]	0,0058 [-0,0313; 0,0429]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (3,7)	8 (4,8)	1,3077 [0,46; 3,7172]	1,292 [0,4761; 3,5058]	0,0116 [-0,0379; 0,0611]	0,786	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	4 (2,4)	7 (4,2)	1,6771 [0,5107; 5,5077]	1,6466 [0,5221; 5,1935]	0,0178 [-0,0269; 0,0625]	0,5419	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898]	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54 (32,9)	45 (27,1)	0,7593 [0,4744; 1,2154]	0,8248 [0,5934; 1,1466]	-0,0582 [-0,163; 0,0466]	0,2802	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	21 (12,8)	24 (14,5)	1,1475 [0,6149; 2,1414]	1,1258 [0,6576; 1,9274]	0,0165 [-0,0635; 0,0966]	0,7489	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	17 (10,4)	17 (10,2)	0,9866 [0,4897; 1,9879]	0,988 [0,528; 1,8487]	-0,0012 [-0,0729; 0,0704]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	9 (5,5)	4 (2,4)	0,4533 [0,1445; 1,4215]	0,468 [0,1557; 1,407]	-0,0308 [-0,0788; 0,0172]	0,169	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	7 (4,3)	0 (0,0)	0,1288 [0,0289; 0,5745] ^e	0,0659 [0,0038; 1,1439]	-0,0427 [-0,0797; -0,0057]	0,007	Kein Zusatznutzen belegbar
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	48 (29,3)	37 (22,3)	0,6956 [0,4243; 1,1402]	0,7639 [0,5289; 1,1034]	-0,0698 [-0,17; 0,0304]	0,1667	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	31 (18,9)	25 (15,1)	0,7638 [0,4306; 1,3548]	0,7998 [0,4971; 1,2868]	-0,0384 [-0,1254; 0,0486]	0,3812	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	15 (9,1)	9 (5,4)	0,5818	0,6055	-0,0372	0,21	Kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
			[0,2517; 1,3449]	[0,2781; 1,3187]	[-0,0993; 0,0248]		belegbar
schwer	2 (1,2)	3 (1,8)	1,3914 [0,2706; 7,1549]	1,3832 [0,2769; 6,9104]	0,0059 [-0,0265; 0,0383]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Endokrine Erkrankungen	22 (13,4)	5 (3,0)	0,2157 [0,0827; 0,5628]	0,2415 [0,0975; 0,5982]	-0,104 [-0,1684; -0,0397]	0,0005	Erheblicher Zusatznutzen
mild	17 (10,4)	4 (2,4)	0,2334 [0,0809; 0,6735]	0,2541 [0,0922; 0,6998]	-0,0796 [-0,1378; -0,0213]	0,0031	Erheblicher Zusatznutzen
moderat	4 (2,4)	1 (0,6)	0,2931 [0,0502; 1,7104]	0,3293 [0,0526; 2,0638]	-0,0184 [-0,0508; 0,0141]	0,2131	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Immunsystems	41 (25,0)	30 (18,1)	0,6649 [0,3926; 1,1263]	0,7261 [0,4796; 1,0994]	-0,0693 [-0,1638; 0,0252]	0,1414	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	9 (5,5)	6 (3,6)	0,6629 [0,2386; 1,8416]	0,676 [0,2552; 1,7906]	-0,0187 [-0,0698; 0,0323]	0,4417	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	16 (9,8)	15 (9,0)	0,9208 [0,444; 1,9094]	0,9281 [0,4802; 1,7938]	-0,0072 [-0,0762; 0,0618]	0,8523	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	14 (8,5)	9 (5,4)	0,6261 [0,2681; 1,4619]	0,6473 [0,294; 1,4252]	-0,0311 [-0,0921; 0,0298]	0,2877	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	2 (1,2)	0 (0,0)	0,1329 [0,0083; 2,1335]	0,1976 [0,0096; 4,0844]	-0,0122 [-0,0351; 0,0107]	0,2462	Kein Zusatznutzen belegbar
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (9,8)	6 (3,6)	0,3645 [0,1431; 0,9281]	0,3892 [0,1612; 0,9399]	-0,0614 [-0,121; -0,0018]	0,0282	Geringer Zusatznutzen
mild	9 (5,5)	3 (1,8)	0,3504 [0,1009; 1,2169]	0,364 [0,1089; 1,2163]	-0,0368 [-0,0832; 0,0096]	0,085	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
moderat	6 (3,7)	2 (1,2)	0,3706 [0,0848; 1,6196]	0,38 [0,0898; 1,6081]	-0,0245 [-0,0638; 0,0147]	0,1724	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,8)	10 (6,0)	3,0958 [0,9053; 10,5866]	2,964 [0,9014; 9,7464]	0,0419 [-0,0057; 0,0896]	0,086	Kein Zusatznutzen belegbar
mild	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9878 [0,1689; 5,7786]	0,988 [0,1735; 5,6275]	-0,0001 [-0,0298; 0,0295]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
moderat	0 (0,0)	3 (1,8)	7,3899 [0,7634; 71,5384]	6,9159 [0,36; 132,8431]	0,0181 [-0,0083; 0,0444]	0,2477	Kein Zusatznutzen belegbar
schwer	0 (0,0)	5 (3,0)	7,4814 [1,2822; 43,6521]	10,8679 [0,6058; 194,9689]	0,0301 [-0,0019; 0,0622]	0,0606	Kein Zusatznutzen belegbar
lebensbedrohlich	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC							
Unerwünschte Ereignisse	74 (45,1)	70 (42,2)	0,8875 [0,575; 1,3697]	0,9349 [0,7324; 1,1935]	-0,0295 [-0,1426; 0,0835]	0,6571	Kein Zusatznutzen belegbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (15,2)	22 (13,3)	0,8518 [0,4616; 1,5721]	0,8718 [0,516; 1,4727]	-0,0199 [-0,1014; 0,0616]	0,639	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Immunsystems	21 (12,8)	14 (8,4)	0,6346 [0,3139; 1,283]	0,6663 [0,3548; 1,2514]	-0,0437 [-0,1161; 0,0287]	0,2148	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (6,7)	8 (4,8)	0,7158 [0,287; 1,7853]	0,7303 [0,309; 1,7257]	-0,0189 [-0,0752; 0,0375]	0,4886	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Atemwege, des	12 (7,3)	7 (4,2)	0,5737 [0,2259; 1,457]	0,5928 [0,2461; 1,4281]	-0,031 [-0,0873; 0,0253]	0,2469	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Brustraums und Mediastinums							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (5,5)	4 (2,4)	0,4533 [0,1445; 1,4215]	0,468 [0,1557; 1,407]	-0,0308 [-0,0788; 0,0172]	0,169	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (6,7)	3 (1,8)	0,2857 [0,0846; 0,9645]	0,3007 [0,0927; 0,9756]	-0,049 [-0,0984; 0,0004]	0,0307	Geringer Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die zum Therapieabbruch führten							
Unerwünschte Ereignisse	28 (17,1)	27 (16,3)	0,9442 [0,5315; 1,6772]	0,9533 [0,5913; 1,5369]	-0,0081 [-0,0946; 0,0784]	0,8832	Kein Zusatznutzen belegbar
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	5 (3,0)	7,4814 [1,2822; 43,6521]	10,8679 [0,6058; 194,9689]	0,0301 [-0,0019; 0,0622]	0,0606	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Immunsystems	8 (4,9)	5 (3,0)	0,627 [0,2098; 1,874]	0,6393 [0,2236; 1,8281]	-0,0187 [-0,0667; 0,0294]	0,4123	Kein Zusatznutzen belegbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (3,0)	4 (2,4)	0,8031 [0,2267; 2,8449]	0,8084 [0,237; 2,7574]	-0,0064 [-0,0476; 0,0348]	0,7494	Kein Zusatznutzen belegbar
Untersuchungen	2 (1,2)	4 (2,4)	1,8 [0,3778; 8,5766]	1,7784 [0,3847; 8,2207]	0,0119 [-0,0229; 0,0467]	0,6847	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (3,7)	2 (1,2)	0,3706 [0,0848; 1,6196]	0,38 [0,0898; 1,6081]	-0,0245 [-0,0638; 0,0147]	0,1724	Kein Zusatznutzen belegbar
Herzkrankungen	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9878 [0,1689; 5,7786]	0,988 [0,1735; 5,6275]	-0,0001 [-0,0298; 0,0295]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	2 (1,2)	1,932 [0,1996; 18,7032]	1,6466 [0,22; 12,3232]	0,006 [-0,0205; 0,0324]	1	Kein Zusatznutzen belegbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (1,8)	2 (1,2)	0,7013 [0,1364; 3,6059]	0,7057 [0,1413; 3,5257]	-0,0062 [-0,0387; 0,0262]	0,6837	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,2)	1 (0,6)	0,5051 [0,0522; 4,8898]	0,5928 [0,0792; 4,4364]	-0,0062 [-0,0327; 0,0204]	0,6216	Kein Zusatznutzen belegbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,6)	1 (0,6)	0,9879 [0,0615; 15,8619]	0,988 [0,1038; 9,4009]	-0,0001 [-0,0229; 0,0227]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,6)	7,3006 [0,1449; 367,9517]	2,964 [0,1216; 72,2314]	0,006 [-0,0118; 0,0239]	1	Kein Zusatznutzen belegbar
Augenerkrankungen	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Psychiatrische Erkrankungen	2 (1,2)	0 (0,0)	0,1329 [0,0083; 2,1335]	0,1976 [0,0096; 4,0844]	-0,0122 [-0,0351; 0,0107]	0,2462	Kein Zusatznutzen belegbar
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,6)	0 (0,0)	0,1337 [0,0027; 6,7383]	0,3293 [0,0135; 8,0257]	-0,0061 [-0,0241; 0,0119]	0,497	Kein Zusatznutzen belegbar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Kausalität							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Unerwünschte Ereignisse							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	25 (15,2)	20 (12,0)	0,7655 [0,4094; 1,4315]	0,7943 [0,4629; 1,363]	-0,032 [-0,112; 0,0481]	0,4259	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	24 (14,6)	11 (6,6)	0,4241 [0,203; 0,8861]	0,4637 [0,2381; 0,9032]	-0,0801 [-0,1522; -0,008]	0,0203	Geringer Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan/Placebo	12 (7,3)	6 (3,6)	0,4941 [0,1867; 1,3077]	0,5138 [0,2041; 1,293]	-0,037 [-0,092; 0,018]	0,1535	Kein Zusatznutzen belegbar
Möglicher Zusammenhang mit Prednison/Placebo	11 (6,7)	3 (1,8)	0,2857 [0,0846; 0,9645]	0,3007 [0,0927; 0,9756]	-0,049 [-0,0984; 0,0004]	0,0307	Geringer Zusatznutzen
CLEAR-Studie^e							
Unerwünschte Ereignisse	21 (91,3)	21 (95,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Mild	10 (43,5)	10 (45,5)	-	-	-	-	
Moderat	9 (39,1)	9 (40,9)	-	-	-	-	
Schwerwiegend	2 (8,7)	2 (9,1)	-	-	-	-	
Lebensbedrohlich	0	0	-	-	-	-	
Tod	0	0	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan	8 (34,8)	11 (50,0)	-	-	-	-	
Möglicher	13 (56,5)	8 (36,4)	-	-	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Glukokortikoiden							
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	9 (39,1)	10 (45,5)	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	0	0	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (4,3)	3 (13,6)	-	-	-	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4 (17,4)	8 (36,4)	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Avacopan	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoide	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Azathioprin	0	0	-	-	-	-	
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0	0	-	-	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (43,5)	11 (50,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1)	12 (54,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (39,1)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Untersuchungen	10 (43,5)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (43,5)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (34,8)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
							Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (17,4)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Auges	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Kardiale Erkrankungen	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Psychiatrische Erkrankungen	6 (26,1)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Hormonelle Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität							
Unerwünschte Ereignisse	21 (91,3)	21 (95,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	8 (34,8)	11 (50,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	13 (56,5)	10 (45,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (43,5)	11 (50,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (13,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	7 (30,4)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1)	12 (54,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (13,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	10 (45,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	9 (39,1)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	8 (34,8)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Untersuchungen	10 (43,5)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	9 (39,1)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der	10 (43,5)	5 (22,7)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Haut und des Unterhautzellgewebes							quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	9 (39,1)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	4 (17,4)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (34,8)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
							Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (17,4)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (13,0)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Auges	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit der Studienmedikation							quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Kardiale Erkrankungen	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Psychiatrische Erkrankungen	6 (26,1)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 (26,1)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (13,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Hormonelle Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Studienmedikation							Zusatznutzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse durch Glukokortikoide nach SOC							
Alle unerwünschten Ereignisse	21 (91,3)	21 (95,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	13 (56,5)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	8 (34,8)	13 (59,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	10 (43,5)	11 (50,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit	8 (34,8)	10 (45,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Glukokortikoiden							Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1)	12 (54,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	3 (13,0)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	6 (26,1)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	9 (39,1)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	7 (30,4)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	6 (26,1)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Untersuchungen	10 (43,5)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (17,4)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	6 (26,1)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (43,5)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (17,4)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	6 (26,1)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Allgemeine Erkrankungen und	8 (34,8)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Beschwerden am Verabreichungsort							Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	3 (13,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	3 (13,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (17,4)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (17,4)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Auges	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Kardiale Erkrankungen	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Psychiatrische Erkrankungen	6 (26,1)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Glukokortikoiden							Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	4 (17,4)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Glukokortikoiden							quantifizierbarer Zusatznutzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Hormonelle Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Glukokortikoiden	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse durch Cyclophosphamid nach SOC							
Unerwünschte Ereignisse	21 (91,3)	21 (95,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	9 (39,1)	10 (45,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein	12 (52,2)	11 (50,0)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Cyclophosphamid							quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (43,5)	11 (50,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	6 (26,1)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (39,1)	12 (54,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	7 (30,4)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	9 (39,1)	9 (40,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	8 (34,8)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Untersuchungen	10 (43,5)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	3 (13,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	7 (30,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (43,5)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	9 (39,1)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
							quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	6 (27,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (34,8)	7 (31,8)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	5 (21,7)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (17,4)	4 (18,2)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
							Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	4 (17,4)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	3 (13,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Auges	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Kardiale Erkrankungen	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Cyclophosphamid							quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Psychiatrische Erkrankungen	6 (26,1)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	6 (26,1)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (13,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	1 (4,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Hormonelle Erkrankungen	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Cyclophosphamid	2 (8,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Cyclophosphamid							quantifizierbarer Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse durch Rituximab nach SOC							
Unerwünschte Ereignisse	12 (92,3)	13 (92,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	11 (84,6)	10 (71,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	8 (61,5)	6 (42,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	8 (61,5)	6 (42,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (38,5)	7 (50,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	2 (14,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit	4 (30,8)	5 (35,7)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Rituximab							Zusatznutzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (46,2)	6 (42,9)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	6 (46,2)	5 (35,7)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen	4 (30,8)	5 (35,7)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	4 (30,8)	5 (35,7)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Untersuchungen	6 (46,2)	5 (35,7)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	6 (46,2)	5 (35,7)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der	7 (53,8)	4 (28,6)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Haut und des Unterhautzellgewebes							quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	7 (53,8)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (53,8)	4 (28,6)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	7 (53,8)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (15,4)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	2 (15,4)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Nervensystems	5 (38,5)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
							Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	5 (38,5)	2 (14,3)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (30,8)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	3 (23,1)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (7,7)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	3 (21,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Psychiatrische Erkrankungen	4 (30,8)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	4 (30,8)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Auges	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (15,4)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Rituximab							Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	2 (15,4)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Kardiale Erkrankungen	1 (7,7)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (7,7)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	2 (15,4)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	2 (15,4)	1 (7,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Endokrine Erkrankungen	1 (7,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	1 (7,7)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasmen (inkl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglicher Zusammenhang mit Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Wahrscheinlich kein	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	Nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
Zusammenhang mit Rituximab							quantifizierbarer Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC							
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4 (17,4)	8 (36,4)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (4,3)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gefäßkrankungen	0 (0,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Untersuchungen	0 (0,0)	2 (9,1)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die zum Abbruch der Therapie führten							
Gefäßkrankungen	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (4,3)	1 (4,5)	-	-	-	-	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Prednison ^{a,b} n (%)	Avacopan ^{a,b} n (%)	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens
			OR ^c [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p- Wert ^d	
<p>N: Anzahl der Patienten der Subgruppe (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die ein UE erlebten; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikounterschied; Peto-OR: Peto Odds Ratio; SOC: Systemorganklasse; KI: Konfidenzintervall</p> <p>^a ADVOCATE-Studie Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe haben die Patienten eine Begleitmedikation in Form von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation wurde vom behandelnden Arzt entschieden.</p> <p>^b CLEAR-Studie: In der Prednison-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan-Placebo und hohe Dosis Prednison (60 mg); In der Avacopan-Gruppe erhielten die Patienten Avacopan und Prednison-Placebo.</p> <p>^c Die OR von Peto wird verwendet, wenn in mindestens einem der Behandlungsarme $\leq 1\%$ der Ereignisse auftreten.</p> <p>^d Der p-Wert der ADVOCATE-Studie ist zweiseitig und wurde aus dem Chi-Quadrat-Test von Pearson abgeleitet</p> <p>^e Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als ein unerwarteter medizinischer Vorfall bei einem an der Studie teilnehmenden Patienten, dem die Studienmedikationen verabreicht wurden. Ein unerwünschtes Ereignis wurde als schwerwiegend (SUE) bezeichnet, wenn es im Tod des Patienten resultierte, sein Leben bedrohte, einen Krankenhausaufenthalt bedingte oder verlängerte, eine dauerhafte oder signifikante Beeinträchtigung oder Behinderung mit sich brachte, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler war, oder Handlungen der Behandelnden nach sich zog, um eine Verschlechterung des Zustandes des Patienten zu verhindern. Maligne Erkrankungen und Infektionen, welche die Behandlung mit Antibiotika bedingten, wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrachtet.</p>							

In der ADVOCATE-Studie war die Anzahl der beobachteten UE zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe miteinander vergleichbar. Insgesamt wurden bei 161/164 Patienten der Prednison-Gruppe (98,2 %) und bei 164/166 (98,8 %) Patienten der Avacopan-Gruppe UE gemeldet. Auch die Anzahl der SUE war mit 74/164 Patienten (45,1 %) der Prednison-Gruppe und mit 70/166 Patienten (42,2 %) der Avacopan-Gruppe zwischen den Gruppen vergleichbar.

Die meisten UE der ADVOCATE-Studie wurden als moderat eingestuft, und zwar bei 68/164 Patienten (41,5 %) der Prednison-Gruppe und leicht vermehrt bei 82/166 Patienten (49,4 %) der Avacopan-Gruppe. Lebensbedrohliche UE und tödliche UE kamen häufiger in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe vor. In der Prednison-Gruppe erlebten 14/164 Patienten (8,5 %) ein lebensbedrohliches UE – in der Avacopan-Gruppe 8/166 Patienten (4,8 %). In der Prednison-Gruppe waren 4/164 Patienten (2,4 %) verstorben, in der Avacopan-Gruppe nur 2/166 Patienten (1,2 %).

Hinsichtlich der Kausalität wird deutlich, dass durch Glukokortikoide häufiger ein Zusammenhang zu UE und SUE vermutet werden kann als durch die übrigen Begleitmedikationen und außerdem zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. Prednison/Placebo hat bei 123/164 Patienten (75,0 %) der Prednison-Gruppe möglicherweise UE hervorgerufen. In der Avacopan-Gruppe hingegen wurde dieser Zusammenhang nur bei 96/166 Patienten (57,8 %) angenommen und fiel somit statistisch signifikant geringer als in der Prednison-Gruppe aus (RR = 0,772; RR 95 %-KI = [0,662; 0,9028]; p = 0,0011). Bei 91/164 Patienten (56,1 %) der Prednison-Gruppe wurden die UE mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden assoziiert. In der Avacopan-Gruppe waren davon nur 69/166 Patienten (41,6 %) und somit statistisch signifikant weniger Patienten betroffen (RR = 0,7423; RR 95 %-KI = [0,5931; 0,9291]; p = 0,0112). Glukokortikoide im Allgemeinen riefen vermutlich bei 131/164 Patienten (79,9 %) der Prednison-Gruppe UE hervor. In der Avacopan-Gruppe waren es mit 107/166 Patienten (64,5 %) statistisch signifikant weniger Patienten (RR = 0,8077; RR 95 %-KI = [0,7049; 0,9254]; p = 0,0021). Durch Prednison-Placebo wurden vermutlich statistisch signifikant mehr SUE in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe hervorgerufen, und zwar bei 24/164 Patienten (14,6 %) der Prednison-Gruppe bzw. bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe (6,6 %) (RR = 0,4637; RR 95 %-KI = [0,2381; 0,9032]; p = 0,0201). Im Vergleich dazu rief die Vergabe von Avacopan/Placebo in beiden Behandlungsarmen vermutlich vergleichbar viele UE und SUE hervor. Diese Ergebnisse belegen, dass durch Glukokortikoide ein Sicherheitsrisiko für die Patienten besteht, da signifikant mehr UE und SUE eingetreten waren. Die Reduktion der Glukokortikoid-Dosierung in der Avacopan-Gruppe stellt somit einen bedeutsamen Vorteil für die Patienten da.

In der Gesamtschau der UE auf SOC- und PT-Ebene sind die Ergebnisse zwischen der Prednison-Gruppe und Avacopan-Gruppe weitestgehend vergleichbar, was für ein ähnliches Sicherheitsprofil spricht. Am häufigsten wurden UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (in der Prednison-Gruppe bei 124/164 Patienten (75,6 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 113/166 Patienten (68,1 %)), gefolgt von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

(bei 83/164 Patienten (50,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 101/166 Patienten (60,8 %) der Avacopan-Gruppe) gemeldet.

Statistisch signifikante Unterschiede lagen in den SOC Augenerkrankungen, gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) und endokrine Erkrankungen vor. Unter der Therapie Avacopan waren in diesen SOC seltener UE aufgetreten. Unter Augenerkrankungen litten 43/164 Patienten (26,2 %) der Prednison-Gruppe und 25/166 Patienten (15,1 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,5792; RR 95 %-KI = [0,3735; 0,8982]; p = 0,0142). Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden bei 16/164 Patienten (9,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe berichtet (RR = 0,3892; RR 95 %-KI = [0,1612; 0,9399]; p = 0,0282). Endokrine Erkrankungen wurden bei 22/164 Patienten (13,4 %) der Prednison-Gruppe und bei nur 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt (RR = 0,2415; RR 95 %-KI = [0,0975; 0,5982]; p = 0,005).

Auf Prednison/Placebo wurden in der Prednison-Gruppe wahrscheinlich bei 123/164 Patienten (75,0 %) und in der Avacopan-Gruppe bei 96/166 Patienten (57,8 %) ein UE zurückgeführt. Dieser Behandlungsunterschied war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 0,772; RR 95 %-KI = [0,6602; 0,9028]; p = 0,0011).

In den gesamten SOC lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor, wenn die Sicherheit von Avacopan/Placebo in beiden Behandlungsarmen miteinander verglichen wurden. Daraus ist zu schließen, dass das Sicherheitsprofil von Avacopan mit Avacopan-Placebo miteinander vergleichbar ist. Bei Prednison und Prednison-Placebo war dies nicht der Fall. In mehreren Systemorganklassen wurden statistisch signifikant mehr UE in möglichem Zusammenhang mit Prednison vermutet als mit Prednison-Placebo. Hierzu zählen folgende SOC:

Prednison/Placebo rief bei 37/164 Patienten (22,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 18/166 Patienten (10,8 %) der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant häufiger Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes hervor (RR = 0,4874; RR 95 %-KI = [0,2917; 0,8145]; p = 0,0049). Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, die möglicherweise durch Prednison/Placebo bedingt waren, kamen statistisch signifikant häufiger in der Prednison-Gruppe vor, und zwar bei 28/164 Patienten (17,1 %), während in der Avacopan-Gruppe dieser Zusammenhang nur bei 14/166 Patienten (8,4 %) vorlag (RR = 0,5027; RR 95 %-KI = [0,2774; 0,9108]; p = 0,0209). Ein möglicher Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen und Prednison/Placebo lag in der Prednison-Gruppe bei 31/164 Patienten (18,9 %) statistisch signifikant häufiger als in der Avacopan-Gruppe bei 12/166 Patienten (7,2 %) vor (RR = 0,3921; RR 95 %-KI = [0,2112; 0,7279]; p = 0,0018). Durch Prednison/Placebo waren wahrscheinlich 22/164 Patienten (13,4 %) der Prednison-Gruppe von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems betroffen. In der Avacopan-Gruppe waren es statistisch signifikant weniger Patienten, und zwar 8/166 Patienten (4,8 %) (RR = 0,3732; RR 95 %-KI = [0,1747; 0,7974]; p = 0,0072). Im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo wurden in der Prednison-Gruppe bei 12/164 Patienten (7,3 %) endokrine Erkrankungen vermutet. In der

Avacopan-Gruppe waren es nur 3/166 Patienten (1,8 %) und somit statistisch signifikant weniger (RR = 0,2766; RR 95 %-KI = [0,0862; 0,8873]; p = 0,018).

Insgesamt hatten sich bei 131/1164 Patienten (79,9 %) der Prednison-Gruppe und nur bei 107/166 Patienten (64,5 %) der Avacopan-Gruppe UE durch Glukokortikoide ereignet. Somit kamen unter der Therapie mit Avacopan statistisch signifikant weniger UE durch Glukokortikoide vor (RR = 0,8077; RR 95 %-KI = [0,7049; 0,9254]; p = 0,0021). Diese Unterschiede zeigten sich in folgenden SOC:

Glukokortikoide riefen statistisch signifikant mehr Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe hervor, und zwar bei 39/164 Patienten (23,8 %) bzw. bei 20/166 Patienten (12,0 %) (RR = 0,5128; RR 95 %-KI = [0,3147; 0,8354]; p = 0,0062). Durch die Vergabe von Glukokortikoiden wurden in der Prednison-Gruppe bei 30/164 Patienten (18,3 %) statistisch signifikant mehr Untersuchungen durchgeführt als in der Avacopan-Gruppe, wo dies nur bei 17/166 Patienten (10,2 %) der Fall war (RR = 0,5669; RR 95 %-KI = [0,3281; 0,9794]; p = 0,041). Glukokortikoide riefen in der Prednison-Gruppe statistisch signifikant mehr psychiatrische Erkrankungen als in der Avacopan-Gruppe hervor (RR = 0,4725; RR 95 %-KI = [0,2738; 0,8154]; p = 0,0056), wobei 34/164 Patienten (20,7 %) der Prednison-Gruppe und nur 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe an psychiatrischen Erkrankungen litten. Bei statistisch signifikant mehr Patienten der Prednison-Gruppe, und zwar 24/164 Patienten (14,6 %), wurden durch Glukokortikoide Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems diagnostiziert (RR = 0,4234; RR 95 %-KI = [0,2124; 0,8443]; p = 0,0112). In der Avacopan-Gruppe waren nur 10/166 Patienten (6,0 %) davon betroffen. Glukokortikoide lösten statistisch signifikant mehr Augenerkrankungen in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe aus (RR = 0,4143; RR 95 %-KI = [0,1701; 1,0091]; p = 0,0442), und zwar bei 15/164 Patienten (9,1 %) im Vergleich zu 6/166 Patienten (3,6 %). 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe litten statistisch signifikant häufiger unter endokrinen Erkrankungen, die auf Glukokortikoide zurückgeführt wurden, als 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,3066; RR 95 %-KI = [0,1089; 0,8635]; p = 0,0157).

Diese Ergebnisse belegen ein deutlich besseres Sicherheitsprofil von Avacopan als von Prednison. Außerdem wird deutlich, dass die Reduktion der Glukokortikoid-Vergabe, wie sie in der Avacopan-Gruppe durchgeführt wurde, zu statistisch signifikant weniger UE führte.

Bezüglich der UE nach Schweregrad lagen zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede vor. Es wurden mehr moderate Erkrankungen des Nervensystems in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe erlitten, und zwar bei 14/164 Patienten (8,5 %) der Prednison-Gruppe und bei 27/166 Patienten (16,3 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 1,8738; RR 95 %-KI = [1,0299; 3,4091]; p = 0,0444). Bei 7/164 Patienten (4,3 %) der Prednison-Gruppe und bei keinem Patienten der Avacopan-Gruppe waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems lebensbedrohlich (RR = 0,0659; RR 95 %-KI = [0,0038; 1,1439]; p = 0,007). Augenerkrankungen wurden insgesamt statistisch signifikant weniger in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe erlebt (RR = 0,5792; RR 95 %-KI = [0,3735; 0,8982]; p = 0,0142). Hier wurde bei 43/164 Patienten (26,2 %) der

Prednison-Gruppe und bei 25/166 Patienten (15,1 %) der Avacopan-Gruppe von einem UE dieser SOC berichtet. Milde Augenerkrankungen lagen bei 38/164 Patienten (23,2 %) der Prednison-Gruppe und nur bei 16/166 Patienten (9,6 %) der Avacopan-Gruppe vor (RR = 0,4234; RR 95 %-KI = [0,248; 0,7229]; p = 0,001). Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) erlebten insgesamt 16/164 Patienten (9,8 %) der Prednison-Gruppe und 6/166 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,3892; RR 95 %-KI = [0,1612; 0,9399]; p = 0,0282). Bei 17/164 Patienten (10,4 %) der Prednison-Gruppe und nur bei 4/166 Patienten (2,4 %) der Avacopan-Gruppe lagen milde endokrine Erkrankungen vor (RR = 0,2541; RR 95 %-KI = [0,0922; 0,6998]; p = 0,0031).

Insgesamt erlitten 74/164 Patienten (45,1 %) der Prednison-Gruppe und 70/166 Patienten (42,2 %) der Avacopan-Gruppe SUE. Numerisch betrachtet, fiel der Anteil an Patienten, die an einem SUE in den einzelnen SOC litten, unter der Therapie mit Avacopan geringer aus als in der Prednison-Gruppe. Innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant RR = 0,3007; RR 95 %-KI = [0,0927; 0,9756]; p = 0,0307). Es wurden bei 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe SUE dieser SOC gemeldet. Die Behandlung mit Avacopan weist somit ein besseres Sicherheitsprofil als die Prednison-Behandlung auf.

Zusammenfassend waren beide Behandlungsarme in ihrem Sicherheitsprofil bezüglich der berichteten UE, die zum Abbruch der ADVOCATE-Studie führten, vergleichbar. Insgesamt gab es weder numerische noch statistisch signifikante Vorteile einer Behandlungsgruppe.

Durch Prednison/Placebo erlitten die Patienten der Prednison-Gruppe statistisch signifikant mehr SUE als die Patienten der Avacopan-Gruppe. Im möglichen Zusammenhang durch Prednison-Placebo standen SUE bei 24/164 Patienten (14,6 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/166 Patienten (6,6 %) der Avacopan-Gruppe (RR = 0,4637; RR 95 %-KI = [0,2381; 0,9032]; p = 0,0203). Auch in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 0,3007; RR 95 %-KI = [0,0927; 0,9756]; p = 0,0307). Prednison/Placebo war der Grund eines SUE bei 11/164 Patienten (6,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/166 Patienten (1,8 %) der Avacopan-Gruppe. Diese Ergebnisse belegen ebenfalls ein deutlich besseres Sicherheitsprofil von Avacopan im Vergleich zu Prednison.

Die Ergebnisse der ADVOCATE-Studie sind in der CLEAR-Studie bestätigt worden. Auch in dieser Studie war das Sicherheitsprofil von Avacopan dem von Prednison überlegen. Weiterführende statistische Analysen fehlen, die mögliche statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans aufzeigen könnten. In der Prednison-Gruppe sind bei 21/23 Patienten (91,3 %) UE bis Tag 85 beobachtet worden. 21/22 Patienten (95,5 %) der Avacopan-Gruppe erlebten ein UE. Somit waren unter der Behandlung mit Avacopan und niedrig dosiertem Prednison die geringste Anzahl UE beobachtet worden. Die meisten UE waren mild oder moderat. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren bis Tag 85 bei 4/23 Patienten (17,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 8/22 Patienten (36,4 %) der Avacopan-Gruppe eingetreten. Somit waren die meisten SUE unter der Therapie mit Prednison

gemeldet worden. Kein Patient war während der Studie verstorben. Insgesamt hatten sechs Patienten der CLEAR-Studie die Studie abgebrochen. Wird ein möglicher Zusammenhang zwischen den beobachteten UE und der jeweiligen Studienmedikation betrachtet, lassen sich Unterschiede feststellen. Ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde bei 8/23 Patienten (34,8 %) der Prednison-Gruppe und bei 11/22 Patienten (50 %) der Avacopan-Gruppe vermutet. Die Häufigkeit der UE, die mit Glukokortikoiden assoziiert wurden, fiel unter Prednison höher als unter Avacopan aus (Prednison-Gruppe: 13/23 Patienten (56,5 %); Avacopan-Gruppe: 8/22 Patienten (36,4 %)). Ein möglicher Zusammenhang mit Cyclophosphamid wurde bei 9/23 Patienten (39,1 %) der Prednison-Gruppe und bei 10/22 Patienten (45,5 %) der Avacopan-Gruppe festgestellt. Rituximab, das nur in der Studienphase 3 verabreicht wurde, wurde bei 1/13 Patienten (7,7 %) der Prednison-Gruppe und bei 3/21 Patienten (21,4 %) der Avacopan-Gruppe mit den beobachteten UE assoziiert.

Im Vergleich zu Prednison konnte unter Avacopan eine bedeutsame Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erzielt werden. Im Vergleich zu Prednison war in folgenden Punkten eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingetreten. Ein geringer Zusatznutzen kann für Avacopan bei UE abgeleitet werden, die im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo, mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden und Glukokortikoiden im Allgemeinen stehen. Ebenfalls liegt ein geringer Zusatznutzen bei SUE vor, die vermutlich auf Prednison/Placebo zurückgeführt wurden. UE der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) und in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, die im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo standen, zeigen ebenfalls einen geringen Zusatznutzen für Avacopan an. Bei UE im kausalen Zusammenhang mit Glukokortikoiden kann für Avacopan in der SOC Untersuchungen ein geringer Zusatznutzen abgeleitet werden. SUE, die in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems gemeldet wurden, belegen ebenfalls einen geringen Zusatznutzen von Avacopan im Vergleich zu Prednison.

Eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und somit eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen wurde ebenfalls unter der Therapie mit Avacopan erzielt. Bei der Anzahl der beobachteten UE in der SOC Augenerkrankungen kann für Avacopan im Vergleich zu Prednison ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden. Auch in den SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, psychische Erkrankungen sowie endokrine Erkrankungen lässt sich bei den UE, die im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo bzw. Glukokortikoiden stehen, ein beträchtlicher Zusatznutzen für Avacopan ableiten.

In der SOC endokrine Erkrankung wurde eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender UE und somit eine nachhaltige und gegenüber Prednison bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch Avacopan erzielt. Der Zusatznutzen von Avacopan ist hier erheblich. UE der SOC psychiatrische Erkrankungen, die vermutlich auf Prednison/Placebo zurückgeführt wurden, wurden unter Avacopan ebenfalls nachhaltig vermieden und zeigen somit einen erheblichen Zusatznutzen für Avacopan an. Das trifft ebenso auf milde Augenerkrankungen zu.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird für Avacopan im Endpunkt allgemeine Sicherheit im Vergleich zu Prednison ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

Zusammenfassung und Ableitung des Zusatznutzens

Es konnte gezeigt werden, dass unter Avacopan schwerwiegende Symptome wie Rezidive abgeschwächt wurden. Die anhaltende Remission konnte zudem deutlich gesteigert werden. Darüber hinaus wurden schwerwiegende Nebenwirkungen vermieden. Insbesondere UE, die im möglichen kausalen Zusammenhang mit Prednison/Placebo bzw. Glukokortikoiden standen, konnten nachhaltig und deutlich vermieden werden. In verschiedenen SOC waren bedeutsam weniger UE und SUE unter der Therapie mit Avacopan eingetreten. Das Sicherheitsprofil von Avacopan ist dem von Prednison somit deutlich überlegen. Weder in der Kategorie Morbidität noch Sicherheit lagen bei den ITT-Population der ADVOCATE- und CLEAR-Studie statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Avacopan vor. In der gesundheitsbezogenen und allgemeinen Lebensqualität berichteten die Patienten unter der Therapie mit Avacopan von einer klinisch relevanten Verbesserung. Im Vergleich zu Prednison konnte somit eine deutliche und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt werden.

Die zugrundeliegende Evidenz basiert auf den beiden randomisierten, verblindeten, kontrollierten Studien ADVOCATE und CLEAR (Evidenzstufe Ib). Das Studiendesign und die Patientencharakteristika lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Subgruppenanalysen ergeben keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation, sodass die Ableitung des Zusatznutzens auf den Ergebnissen der ITT-Population basiert. In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz ergibt sich für Avacopan bei der Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

4.4.1 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-248: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol.* 2016;3(3):122-33.
3. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(8):463-73.
4. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(1):41-7.
5. Hunter RW, Welsh N, Farrah TE, Gallacher PJ, Dhaun N. ANCA associated vasculitis. *BMJ.* 2020;369:m1070.
6. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997;337(21):1512-23.
7. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4):776-84.
8. 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.
9. Lee T, Gasim A, Derebail VK, Chung Y, McGregor JG, Lionaki S, et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(5):905-13.

10. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87(11):671-8.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Lee AH, C.; Luqmani, R. Manual of operations for assessment vasculitis using BVAS. 2004.
15. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2790-803.
16. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-32.
17. Kermani TA, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, Koenig CL, et al. The Birmingham Vasculitis Activity Score as a Measure of Disease Activity in Patients with Giant Cell Arteritis. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(6):1078-84.
18. 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.
19. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1143-9.
20. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF, 3rd, Wallace ZS, Dunbar C, Laliberte K, et al. Combination Therapy With Rituximab and Cyclophosphamide for Remission Induction in ANCA Vasculitis. *Kidney Int Rep*. 2018;3(2):394-402.
21. Laurino S, Chaudhry A, Booth A, Conte G, Jayne D. Prospective study of TNFalpha blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3307-14.

22. 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.
23. Hellmich B. Current guidelines on ANCA-associated vasculitides: Common features and differences. *Z Rheumatol.* 2017;76(2):133-42.
24. Gesundheitswesen IfQuWi. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
25. 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.
26. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoggund 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.
27. 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.
28. 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.
29. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;237:171-96.
30. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1560-7.
31. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab. 02.08.2012.
32. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab. 21.07.2016.
33. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Benralizumab. 02.08.2018.
34. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):543-6.

35. Ehlers L, Wiebe E, Freier D, Hermann S, Miloslavsky E, Zhang Y, et al. AB1310 Prospective use of the glucocorticoid toxicity index in a cohort of vasculitis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(Suppl 2):2117-8.
36. McDowell PJ, Stone J, Honeyford K, Dunn L, Logan RJ, Butler CA, et al. Evaluation of the steroid sparing effects of Mepolizumab using the Glucocorticoid Toxicity Index. *European Respiratory Journal*. 2019;54(suppl 63):PA2513.
37. 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.
38. Gale S, Wilson JC, Chia J, Trinh H, Tuckwell K, Collinson N, et al. Risk Associated with Cumulative Oral Glucocorticoid Use in Patients with Giant Cell Arteritis in Real-World Databases from the USA and UK. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):327-40.
39. van Vollenhoven RF, Petri M, Wallace DJ, Roth DA, Molta CT, Hammer AE, et al. Cumulative Corticosteroid Dose Over Fifty-Two Weeks in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analyses From the Phase III Belimumab Trials. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2184-92.
40. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1680-91.
41. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30.
42. Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JF, Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *Journal of Nephrology*. 2017;30(1):127-34.
43. Licht C, Muus P, Legendre C, Delmas Y, Herthelius M, Bedrosian CL, et al. Time To Hematologic and Renal Improvements In Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Patients With Long Disease Duration and Chronic Kidney Disease (CKD) Treated With Eculizumab. *Blood*. 2013;122(21):2186-.
44. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87(5):1061-73.
45. Pagels AA, Söderkvist BK, Medin C, Hylander B, Heiwe S. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:71.
46. Licht C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y. A phase II study of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) receiving chronic plasma exchange/infusion: Interim analysis (Abstract P-WE-418). XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 57th Annual SSC Meeting, July 23-28 2011, Kyoto, Japan. *J Thromb Haemost*. 2011;9.

47. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2). 19.12.2019.
49. 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.
50. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 19. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMO-A-RL): Änderung der Anlage 2, Ergänzung der Anlage 19 (DMP Osteoporose) und der Anlage 20 (Osteoporose - Dokumentation). 16.01.2020.
51. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 20. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 7 (DMP Diabetes mellitus Typ 1) und der Anlage 8 (DMP Diabetes mellitus Typ1 und Typ 2 - Dokumentation). 16.01.2020.
52. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379(9811):165-80.
53. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. 2020;2. Auflage Konsultationsfassung.
54. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2012.
55. Munshi R, Johnson A, Siew ED, Ikizler TA, Ware LB, Wurfel MM, et al. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):165-75.
56. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ma FY, Ozols E, Rollins BJ, Tesch GH. Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice. *Diabetologia.* 2007;50(2):471-80.
57. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Carruthers DM, Moots R. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br J Rheumatol.* 1998;37(1):57-63.
58. Exley AR, Bacon P, Luqmani R, Kitas 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.

59. 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.
60. Bhamra K, Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(6):494-500.
61. Windpessl M, Bettac EL, Gauckler P, Shin JI, Geetha D, Kronbichler A. ANCA Status or Clinical Phenotype — What Counts More? *Current Rheumatology Reports*. 2021;23(6):37.
62. Craven A, Robson J, Ponte C, Grayson PC, Suppiah R, Judge A, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):619-21.
63. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):124-37.
64. 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.
65. EuroQol G. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 1990;16(3):199-208.
66. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
67. Foundation ER. EQ-5D-5L User Guide- Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. EuroQol Research Foundation. 2019;Version 3.0.
68. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Kurokawa K, Mapes DL, Akizawa T, et al. Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2003;64(5):1903-10.
69. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
70. Gringeri A, Leissing C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. *Haemophilia*. 2013;19(5):736-43.
71. Bingham C, Weinblatt M, Han C, Gathany T, Kim L, Lo K, et al. The Effect of Intravenous Golimumab on Health-related Quality of Life in Rheumatoid Arthritis: 24-week Results of the Phase III GO-FURTHER Trial. *The Journal of rheumatology*. 2014;41.

72. Joyce VR, Barnett PG, Bayoumi AM, Griffin SC, Kyriakides TC, Yu W, et al. Health-related quality of life in a randomized trial of antiretroviral therapy for advanced HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50(1):27-36.
73. Hong JY, Lee SA, Kim SY, Chung KS, Moon SW, Kim EY, et al. Factors associated with quality of life measured by EQ-5D in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Qual Life Res.* 2014;23(10):2735-41.
74. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab. 20.09.2018.
75. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emicizumab. 20.09.2018.
76. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 17.10.2019.
77. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 17.10.2019.
78. Gesundheitswesen IfQuWi. IQWiG-Berichte – Nr. 790, Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 11.07.2019.
79. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Rilpivirin. 6.12.2018.
80. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Rilpivirin. 6.12.2018.
81. Gesundheitswesen IfQuWi. IQWiG-Berichte – Nr. 663, Dolutegravir/Rilpivirin (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 13.09.2018.
82. Bundesausschuss G. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Patisiran. 02.01.2019.

83. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. 22.03.2019.
84. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 21.02.2019.
85. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 21.02.2019.
86. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dacomitinib. 17.10.2019.
87. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dacomitinib. 17.10.2019.
88. Bundesausschuss G. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattene epithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie). 19.09.2019.
89. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattene epithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie). 19.09.2019.
90. Gesundheitswesen IfQuWi. Daratumumab (systemische LeichtkettenAmyloidose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 28.10.2021.
91. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach §35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5.Kapitel § 13 Verfo: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 18.3.2021.
92. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach §35a

- Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5.Kapitel § 13 Verfo:Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). 18.03.2021.
93. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ocrelizumab. 02.08.2018.
94. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Baricitinib. 21.09.2017.
95. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Baricitinib. 21.09.2017.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2021.
97. Numerus GmbH. SAP v1.0 Avacopan AMNOG post-hoc analyses. 2021.
98. Numerus GmbH. SAP v1.1 Avacopan AMNOG post-hoc analyses. 2021.
99. Merkel Peter A, Jayne David R, Wang C, Hillson J, Bekker P. Evaluation of the Safety and Efficacy of Avacopan, a C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Treated Concomitantly With Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial. JMIR research protocols. 2020;9(4):e16664.
100. Moosig F, Holle J. [Avacopan in ANCA-associated vasculitis: the ADVOCATE trial]. Z Rheumatol. 2021;80(5):489-90.
101. Bruchfeld A, Schaier M, Jadoul M, Selga D, Szombati I, Venning M, et al. C5aR inhibitor on leukocytes exploratory ANCA associated renal vasculitis (CLEAR) clinical trial with orally administered CCX168. Presse medicale. 2013;42(4 PART 2):768-9.
102. EUCTR. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168, a new drug for the treatment of Vasculitis of a certain type, called ANCA-Associated Vasculitis (AAV). <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001222-15-GB>. 2011.
103. EUCTR. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan), a new drug for the treatment of Vasculitis of a certain type, called ANCA-Associated Vasculitis (AAV). <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001121-14-AT>. 2017.

104. Jayne DR, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017.
105. Jayne DR, Merkel PA, Yue H, Kelleher CL, Schall TJ, Bekker P. Complement C5A receptor inhibitor avacopan improves renal function in anca vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020;31:53-.
106. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *New England journal of medicine*. 2021;384(7):599-609.
107. Jayne D, Merkel P, Bekker P, McMahon J, Schall TJ. The effect of avacopan, a complement C5A receptor inhibitor, on kidney function in patients with ANCA-associated vasculitis with renal disease. *Nephrology dialysis transplantation*. 2021;36(SUPPL 1):i23-.
108. NCT01363388. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects With ANCA-Associated Vasculitis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01363388>. 2011.
109. NCT02994927. A Phase 3 Clinical Trial of CCX168 (Avacopan) in Patients With ANCA-Associated Vasculitis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02994927>. 2016.
110. Tesar V, Jayne D, Bruchfeld A, Harper L, Schaier M, Hamilton P, et al. Rapid onset of orally administered C5aR inhibitor CCX168 in randomized clinical trial in ANCA-associated vasculitis (CLEAR). *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(Abstracts):9A.
111. ChemoCentryx. Clinical study report CL010_168. 2020.
112. ChemoCentryx. Clinical Study Report CL002_168. 2016.
113. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-37.
114. Gopaluni S, Jayne D. Clinical Trials in Vasculitis. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2016;2(2):161-77.
115. Moiseev Sergey V, Novikov Pavel I, Smitienko I. ANCA-associated vasculitis: Mission incomplete. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(2).
116. Shi L. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prevalence, treatment, and outcomes. *Rheumatology International*. 2017;37(11):1779-88.
117. Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K. Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *The Korean journal of internal medicine*. 2019;34(3):492-503.

118. Bekker P, Jayne D, Bruchfeld A, Schaier M, Ciechanowski K, Harper L, et al. CCX168, an orally administered C5aR inhibitor for treatment of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis and rheumatology*. 2014;66:S820.
119. Jayne DR, Bruchfeld A, Schaier M, Ciechanowski K, Harper L, Jadoul M, et al. Oral C5A receptor antagonist CCX168 phase 2 clinical trial in ANCA-associated renal vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73.
120. Jayne DRW, Bruchfeld A, Schaier M, Ciechanowski K, Harper L, Jadoul M, et al. Phase 2 randomised trial of oral C5A receptor antagonist CCX168 in ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrology dialysis transplantation*. 2014;29:iii27.
121. Jayne D, Potarca A, Schall T, Hilson J, Becker P. Adverse events with glucocorticoid standard of care versus avacopan in ANCA-associated vasculitis: observations from the clear trial. *Nephrology dialysis transplantation*. 2018;33:i85-i6.
122. Jayne D, Merkel P, Yue H, Schall TJ, Kelleher C, Bekker P. A randomized, double-blind, active controlled study of avacopan in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology dialysis transplantation*. 2020;35(SUPPL 3):iii2184-.
123. Jayne D, Bekker P, Campbell J, Schall T. POS-375 AVACOPAN IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: EVIDENCE FOR ELIMINATION OF DAILY PREDNISON THERAPY AND REDUCTION IN GLUCOCORTICOID-RELATED TOXICITY FROM THE PHASE 3 ADVOCATE TRIAL. *Kidney international reports*. 2021;6(4):S162-S3.
124. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *ACR open rheumatology*. 2020;2(11):662-71.
125. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, et al. A randomized clinical trial of CCX168, an orally administered C5AR inhibitor for treatment of patients with ANCA-associated vasculitis. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68:1296-7.
126. Merkel PA, Jayne D, Schall TJ, Bekker P, Hillson J. A randomized phase 3 trial evaluating the safety and efficacy of avacopan in patients with new or relapsing anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis and rheumatology*. 2018;70:3077-8.
127. Merkel P, Jayne D, Harigai M, Schall T, Bekker P, Potarca A, et al. A randomized phase 3 trial evaluating the safety and efficacy of avacopan in patients with new or relapsing ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (united kingdom)*. 2019;58.
128. Merkel PA, Jayne D, Yue H, Schall T, Kelleher C, Bekker P. A randomized, double-blind, active-controlled study of avacopan in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(SUPPL 1):8-

129. NCT02222155. Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of CCX168 in ANCA-Associated Vasculitis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02222155>. 2014.
130. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369(5):417-27.
131. Suppiah R, Flossman O, Mukhtyar C, Alberici F, Baslund B, Brown D, et al. Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the Vasculitis Damage Index with the Combined Damage Assessment Index. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):80-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	07.12.2021	
Zeitsegment	1947 bis 07.12.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("avacopan")	141
S2	all(Avacopan)	149
S3	all(Vynpenta)	0
S4	all(CCX168 or CCX-168 or CCX 168)	88
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	201
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("ANCA associated vasculitis")	7788
S7	all(ANCA near/5 vasculit*)	12049
S8	all("anti neutrophil* cytoplasm* antibod*" near/5 vasculit*)	1805
S9	all("antineutrophil* cytoplasm* antibod*" near/5 vasculit*)	2312
S10	S6 OR S7 OR S8 OR S9	12624
S11	S5 AND S10	136
S12	ti,ab(random*)	1744334
S13	ti,ab,emb(placebo*)	499060
S14	ti,ab("double-blind*")	231301
S15	S12 OR S13 OR S14	2024061
S16	S11 AND S15	44
S17	S16 AND la(English OR German)	44
S18	<i>° Duplicates are removed from the search and from the result count.</i>	44°

S19	S18 (Embase) OR S29 (Medline) <i>Databases: Embase®, MEDLINE®</i>	55
S20	<i>° Duplicates are removed from the search and from the result count.</i> <i>Databases: Embase®, MEDLINE®</i>	48°
S21	S18 AND S20 <i>Databases: Embase®; 1947 to date</i>	37°

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	07.12.2021	
Zeitsegment	1946 bis 07.12.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(Avacopan)	45
S2	all(Vynpenta)	0
S3	all(CCX168 or CCX-168 or CCX 168)	11
S4	S1 OR S2 OR S3	50
S5	MESH.EXACT.EXPLODE("Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis")	11371
S6	all(ANCA near/5 vasculit*)	4331
S7	all("anti neutrophil* cytoplasm* antibod*" near/5 vasculit*)	2911
S8	all("antineutrophil* cytoplasm* antibod*" near/5 vasculit*)	1690
S9	S5 OR S6 OR S7 OR S8	13917
S10	S4 AND S9	40
S11	dtype("randomized controlled trial")	554413
S12	dtype("controlled clinical trial")	94570
S13	ab(randomized)	647559
S14	ab(placebo)	224046
S15	MESH.EXACT("clinical trials as topic")	198250
S16	ab(randomly)	371040
S17	ti(trial)	334366
S18	S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11	1480473
S19	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT("Humans")	4923813
S20	S18 NOT S19	1364332
S21	dtype("randomized controlled trial")	554413
S22	ti,ab,mesh(randomized)	761644
S23	ti,ab,mesh(placebo*)	244779
S24	S21 OR S22 OR S23	1042160
S25	S10 AND S20	11
S26	S10 AND S24	10
S27	S25 OR S26	11
S28	S27 AND la(English OR German)	11
S29	<i>° Duplicates are removed from the search and from the result count.</i>	11°

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	07.12.2021	
Zeitsegment	1999 bis 07.12.2021	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Avacopan):ti,ab,kw	22
#2	(Vynpenta):ti,ab,kw	0
#3	(CCX168 or CCX-168 or CCX 168):ti,ab,kw	27
#4	#1 or #2 or #3	38
#5	MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all trees	173
#6	(ANCA and vasculit*):ti,ab,kw	498
#7	(anti neutrophil* cytoplasm* antibod* and vasculit*):ti,ab,kw	177
#8	(antineutrophil* cytoplasm* antibod* and vasculit*):ti,ab,kw	249
#9	#5 or #6 or #7 or #8	597
#10	#4 and #9	31

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine separate Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine separate Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dargestellt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine separate Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.01.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Avacopan (Other terms), ANCA-Associated Vasculitis OR (MPA AND GPA) (Condition or disease)
Treffer	3

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Avacopan AND ANCA-Associated Vasculitis OR (MPA AND GPA)
Treffer	2

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Avacopan AND ANCA-Associated Vasculitis OR (MPA AND GPA)
Treffer	2

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikationen	Ausschlussgrund
EMBASE		
1	Gopaluni S and Jayne D. (2016). Clinical Trials in Vasculitis. Current Treatment Options in Rheumatology, 2(2), pp.161-177. (114)	A8: Publikationstyp Review
2	Moiseev SV, Novikov PI, Smitienko I. (2018). ANCA-associated vasculitis: Mission incomplete. Annals of the Rheumatic Diseases, 77(2), pp. (115)	A8: Publikationstyp Korrespondenz
3	Shi Lei. (2017). Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prevalence, treatment, and outcomes. Rheumatology International, 37(11), pp.1779-1788. (116)	A8: Publikationstyp Review
Medline		
4	Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K. (2019). Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. The Korean journal of internal medicine, 34(3), pp.492-503. (117)	A8: Publikationstyp Review
Cochrane		
5	Bekker P, Jayne D, Bruchfeld A, Schaier M, Ciechanowski K, Harper L, Jadoul M, Segelmark M, Selga D, Szombati I et al. (2014). CCX168, an orally administered C5aR inhibitor for treatment of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis and rheumatology, 66, pp.S820. (118)	A8: Publikationstyp Konferenzbeitrag
6	Jayne DR, Bruchfeld A, Schaier M, Ciechanowski K, Harper L, Jadoul M, Segelmark M, Selga D, Szombati I, Venning M, et al. (2014). Oral C5A receptor antagonist CCX168 phase 2 clinical trial in ANCA-associated renal vasculitis. Annals of the rheumatic diseases, 73, pp.(119)	A8: Publikationstyp Konferenzbeitrag
7	Jayne DRW, Bruchfeld A and Schaier M, Ciechanowski K, Harper L, Jadoul M, Segelmark M, Selga D, Szombati I, Venning M, et al. (2014). Phase 2 randomised trial of oral C5A receptor antagonist CCX168 in ANCA-associated renal vasculitis. Nephrology dialysis transplantation., 29, pp.iii27. (120)	A8: Publikationstyp Konferenzbeitrag
8	Jayne D, Potarca A and Schall T, Hilson J, Becker P. (2018). Adverse events with glucocorticoid standard of care versus avacopan in anca-associated vasculitis: observations from the clear trial. Nephrology dialysis transplantation, 33, pp.i85-i86. (121)	A8: Publikationstyp Konferenzbeitrag

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikationen	Ausschlussgrund
9	Jayne D, Merkel P, Yue H, Schall TJ, Kelleher C, Bekker P. (2020). A randomized, double-blind, active controlled study of avacopan in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. <i>Nephrology dialysis transplantation</i> , 35(SUPPL 3), pp.iii2184. (122)	A8: Publikationstyp Konferenzbeitrag
10	Jayne D, Bekker P, Campbell J, Schall T. (2021). POS-375 AVACOPAN IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: EVIDENCE FOR ELIMINATION OF DAILY PREDNISONE THERAPY AND REDUCTION IN GLUCOCORTICOID-RELATED TOXICITY FROM THE PHASE 3 ADVOCATE TRIAL. <i>Kidney international reports</i> , 6(4), pp. S162-S163. (123)	A8: Publikationstyp Konferenzbeitrag
11	Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, Pagnoux C, Potarca A, Schall TJ, Bekker P, et al. (2020). Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. <i>ACR open rheumatology</i> , 2(11), pp.662-671. (124)	A5: Studientyp Patientenzahl zu gering
12	Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, Pagnoux C, Potarca A, Schall TJ, Bekker P. (2016). A randomized clinical trial of CCX168, an orally administered C5AR inhibitor for treatment of patients with ANCA-associated vasculitis. <i>Arthritis & rheumatology</i> , 68, pp.1296-1297. (125)	A8: Publikationstyp Konferenzbeitrag
13	Merkel PA, Jayne D, Schall TJ, Bekker P, Hillson J. (2018). A randomized phase 3 trial evaluating the safety and efficacy of avacopan in patients with new or relapsing anti-neutrophil cytoplasmic antibody- associated vasculitis. <i>Arthritis and rheumatology</i> , 70, pp.3077-3078. (126)	A8: Publikationstyp Konferenzbeitrag
14	Merkel P, Jayne D, Harigai M, Schall T, Bekker P, Potarca A, Hillson J. (2019). A randomized phase 3 trial evaluating the safety and efficacy of avacopan in patients with new or relapsing ANCA-associated vasculitis. <i>Rheumatology (united kingdom)</i> , 58, pp. (127)	A8: Publikationstyp Konferenzbeitrag
15	Merkel PA, Jayne D, Yue H, Schall T, Kelleher C, Bekker P. (2020). A randomized, double-blind, activecontrolled study of avacopan in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> , 79(SUPPL 1), pp.8. (128)	A8: Publikationstyp Konferenzbeitrag
16	NCT02222155. (2014). Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of CCX168 in ANCA-Associated Vasculitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02222155 (129)	A5: Studientyp Patientenzahl zu gering

Anmerkung: 24 Duplikate, die sich aus der Suche innerhalb der Datenbanken Embase, Medline und Cochrane ergeben haben, wurden entfernt.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine separate Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine separate Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die Liste aller ausgeschlossenen Studien ist in Anhang 4-D4 dargestellt.

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT02222155 (CL003_168)	Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of CCX168 in ANCA-Associated Vasculitis	Patientenzahl zu gering
EU Clinical Trials Register			
-	-	-	-
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal			
-	-	-	-
Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)			
-	-	-	-

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine separate Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine separate Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.1.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-249 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-249 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADVOCATE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Avacopan (in Kombination mit Cyclophosphamid/Azathioprin oder mit Rituximab) zur Erreichung und Aufrechterhaltung einer Remission bei Patienten mit aktiver ANCA-assoziiierter Vaskulitis. Eine Krankheitsremission wurde definiert als Erreichen eines Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) von 0 und keine Einnahme von Glukokortikoiden für ANCA-assoziierte Vaskulitis innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26. Eine anhaltende Remission wurde definiert als Remission in Woche 26 und Remission in Woche 52, ohne dass zwischen Woche 26 und Woche 52 ein Rückfall auftrat. Eine Remission in Woche 52 war definiert als eine BVAS von 0 und die Nicht-Einnahme von Glukokortikoiden bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis in den 4 Wochen vor Woche 52.</p> <p>Die sekundären Ziele dieser Studie waren wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bewertung der glukokortikoidbedingten Toxizität in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zu Prednison, wobei in beiden Behandlungsarmen als Begleitmedikation Rituximab oder Cyclophosphamid/Azathioprin verabreicht wurde, basierend auf dem Glukokortikoid-Toxizitätsindex (GTI); 2. Bewertung der Schnelligkeit des Therapieansprechens in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe auf der Grundlage eines BVAS von 0 in Woche 4 (unabhängig von der Verwendung von Glukokortikoiden); 3. Bewertung der Sicherheit in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe auf der Grundlage des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UEs) und Veränderungen der Vitalparameter, der körperlichen Untersuchungen, der klinischen Labortests und der Elektrokardiogramme (EKGs) bei diesen Patienten; 4. Bewertung der Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf der Grundlage des Medical Outcomes Survey Short Form-36 Version 2 (SF-36v2) und der EuroQuality of Life-5 Domains-5 Levels (EQ-5D-5L) in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe; 5. Bewertung der Veränderungen von Parametern der Nierenerkrankung, einschließlich der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), der Albuminurie und der Urinausscheidung von Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) bei Patienten mit aktiver Nierenerkrankung zur Baseline in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe; 6. Bewertung der Veränderungen der kumulativen Organschäden auf der Grundlage des Vasculitis Damage Index (VDI) in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Falls durchgeführt, Bewertung der Veränderungen der PD-Marker in Plasma und Urin in der Avacopan-Gruppe im Vergleich zur Prednison-Gruppe;</p> <p>8. Bewertung des PK-Profiles von Avacopan bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis.</p> <p>Die folgenden Hypothesen wurden für den ersten primären Wirksamkeitsendpunkt getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Nicht-Unterlegenheits-Nullhypothese (H1₀) lautete, dass die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe beim Vergleich der Remissionsrate auf der Grundlage der BVAS in Woche 26 unterlegen ist. • Die Alternativhypothese der Nicht-Unterlegenheit (H1₁) lautete, dass die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe nicht unterlegen ist, wenn man die Remissionsrate in Woche 26 vergleicht. • Die Nullhypothese der Überlegenheit (H2₀) lautete, dass sich die Avacopan-Gruppe beim Vergleich der Remissionsrate in Woche 26 nicht von der Prednison-Gruppe unterscheidet. • Die Alternativhypothese der Überlegenheit (H2₁) lautete, dass die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe überlegen ist, wenn man die Remissionsrate in Woche 26 vergleicht. <p>Die folgenden Hypothesen wurden für den zweiten primären Wirksamkeitsendpunkt getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Nicht-Unterlegenheits-Nullhypothese (H3₀) lautete, dass die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe unterlegen ist, wenn man die Rate der anhaltenden Remission basierend auf der Remission in Woche 26 ohne Rückfall bis Woche 52 vergleicht. • Die Alternativhypothese der Nicht-Unterlegenheit (H3₁) lautete, dass die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe nicht unterlegen war, wenn man die Rate der anhaltenden Remission auf der Grundlage der Remission in Woche 26 ohne Rückfall bis Woche 52 vergleicht. • Die Nullhypothese der Überlegenheit (H4₀) lautete, dass sich die Avacopan-Gruppe nicht von der Prednison-Gruppe unterscheidet, wenn man die Rate der anhaltenden Remission auf der Grundlage der Remission in Woche 26 ohne Rückfall bis Woche 52 vergleicht. • Die alternative Hypothese der Überlegenheit (H4₁) lautete, dass die Avacopan-Gruppe der Prednison-Gruppe überlegen war, wenn man die Rate der anhaltenden Remission in Woche 26 ohne Rückfall mit der in Woche 52 vergleicht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	Es handelt sich um eine RCT mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1. Sie war doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel und war eine Phase III-Studie im double-dummy Design.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Im Studienprotokoll wurden die folgenden Änderungen vorgenommen:</p> <p>Amendment 1.0 (21. Juni 2017):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Titel des Protokolls wurde geändert, um deutlich zu machen, dass es sich um eine aktiv kontrollierte Studie handelt. 2. Abschnitt 1.1 wurde mit Verweis auf kürzlich abgeschlossene Studien bei IgAN und aHUS aktualisiert. 3. Die Synopse, das Studienschema, Abschnitt 3.4 und Abschnitt 7.2.3 wurden überarbeitet, um darauf hinzuweisen, dass ALBIA (Addressable Laser Bead ImmunoAssay) zusätzlich zu ELISA für die PR3- und MPO ANCA-Bestimmung zugelassen ist. Dies wird als eine akzeptable alternative Testplattform angesehen. 4. Die Synopse und die Abschnitte 3.4, 4.2, 6.1, 7.1.3 und 11 wurden überarbeitet, um darauf hinzuweisen, dass die modifizierte Schwartz-Gleichung zur Berechnung der eGFR für Jugendliche verwendet wird, da sie im Vergleich zur MDRD-Gleichung bei pädiatrischen Patienten eine genauere Schätzung der GFR ermöglicht. 5. Die Synopse und Abschnitt 4.3 wurden überarbeitet, um zu verdeutlichen, dass Patienten mit Virustests, die auf aktive oder chronische Infektionen hinweisen, nicht für die Studie zugelassen sind. Patienten, die in der Vergangenheit eine Infektion hatten, die jetzt aber ausgeheilt ist, können an der Studie teilnehmen. 6. Die Zusammenfassung und die Abschnitte 2.1, 8.2.1, 8.6.5 und 12.6.2.3 wurden überarbeitet, um klarzustellen, dass Patienten niedrig dosierte orale Glukokortikoide erhalten können, wenn dies zur Behandlung einer dokumentierten Nebenniereninsuffizienz erforderlich ist. Patienten, die niedrig dosierte orale Glukokortikoide zur Behandlung einer Nebenniereninsuffizienz erhalten, können für die Zwecke der Bewertung des primären Endpunkts als Responder eingestuft werden, wenn alle anderen Voraussetzungen für ein Ansprechen erfüllt sind, sofern Glukokortikoide nicht zur Behandlung von AAV eingesetzt werden. 7. Die Zusammenfassung und Abschnitt 12.6.2.1 wurden überarbeitet, um klarzustellen, dass Patienten mit aktiver AAV in den sechs Wochen vor dem Screening für die Studie orale Glukokortikoide in niedriger, moderater oder hoher Dosierung erhalten dürfen. Patienten werden nicht für das Screening berücksichtigt, wenn sie mehr als 6 Wochen vor dem Screening für die Studie eine kontinuierliche Behandlung mit mäßig oder hoch dosierten Glukokortikoiden erhalten haben, wobei mäßig oder hoch dosiert definiert ist als mehr als 10 mg Prednison oder Äquivalent. 8. Die Zusammenfassung und die Abschnitte 5.3, 6.13 und 12.7.2 wurden überarbeitet, um darauf hinzuweisen, dass

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>magensaftresistentes Mycophenolat-Natrium anstelle von Mycophenolat Mofetil zugelassen ist, wenn letzteres nicht vertragen wird oder nicht zur Verfügung steht.</p> <p>9. Die Synopse und Abschnitt 5.9 wurden überarbeitet, um darauf hinzuweisen, dass Atovaquon auch zur Prophylaxe von <i>Pneumocystis jirovecii</i>-Infektionen verwendet werden kann, da dies eine anerkannte alternative prophylaktische Medikation ist.</p> <p>10. Abschnitt 7.2.4.6 wurde überarbeitet, um mit den Leitlinien in der Prüfarztbroschüre in Bezug auf Laboranomalien, insbesondere Lymphopenie des Grades 4 und Kreatininphosphokinase-Anomalien des Grades 3, übereinzustimmen.</p> <p>11. Die Kontaktdaten für SAEs wurden in Abschnitt 7.2.5 überarbeitet, um die aktuellen Informationen wiederzugeben.</p> <p>12. Abschnitt 12.7.1 wurde dahingehend überarbeitet, dass orale Cyclophosphamid-Dosen auf die nächsten 25 mg abgerundet werden (oder 50 mg, wenn keine 25-mg-Dosiseinheiten verfügbar sind) und dass Dosisreduktionen um 50 mg vorgenommen werden, wenn keine 25-mg-Dosiseinheiten verfügbar sind.</p> <p>13. Abschnitt 12.8 wurde überarbeitet, um darauf hinzuweisen, dass eine Glukokortikoid-Prämedikation für die zweite, dritte und vierte Rituximab-Infusion zulässig ist, da dies an vielen Studienzentren Standard ist.</p> <p>14. Die folgenden Änderungen wurden vorgenommen, um den Forderungen von Zulassungsbehörden und Ethikkommissionen weltweit nachzukommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Die Synopse, Abschnitt 3.2 und Abschnitt 5.2 wurden geändert, um darauf hinzuweisen, dass die Stratifikationsfaktoren als Faktoren für den Minimierungsalgorithmus verwendet werden. b. Die Synopse, Abschnitt 3.4 und Abschnitt 6.1 wurden überarbeitet, um eine Definition für "Frauen im gebärfähigen Alter" und "postmenopausal" anzugeben.) c. Das Einschlusskriterium 2 in Abschnitt 4.2 wurde dahingehend geändert, dass Abstinenz als Verhütungsmaßnahme nur dann akzeptabel ist, wenn es sich um echte (absolute) Abstinenz handelt, d. h. wenn sie mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin übereinstimmt. Außerdem wurde dieses Kriterium dahingehend geändert, dass bei Patientinnen, die Mycophenolat anstelle von Azathioprin erhalten, eine zweite Form der Empfängnisverhütung angewendet werden muss, wenn die erste Form der Empfängnisverhütung eine hormonelle Verhütungsmethode ist, z. B. eine hormonelle Verhütungsmethode nur mit Gestagenen, da Mycophenolat die Blutspiegel der Hormone in der Antibabypille senkt und theoretisch deren Wirksamkeit verringern könnte. Es wurde ein Hinweis hinzugefügt, dass eine Samenspende frühestens 6 Monate nach der letzten Cyclophosphamid-Dosis (bei Behandlung mit Cyclophosphamid) und frühestens 12

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Monate nach der letzten Rituximab-Dosis (bei Behandlung mit Rituximab) durchgeführt werden darf.</p> <p>d. Das Ausschlusskriterium 19 in der Zusammenfassung des Protokolls und in Abschnitt 4.3 wurde dahingehend überarbeitet, dass Patienten mit Kontraindikationen oder Überempfindlichkeit gegen die Verwendung von Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolat oder Prednison oder gegebenenfalls Hilfsstoffen gemäß den lokalen Verschreibungsinformationen ausgeschlossen werden; bei Patienten, die Azathioprin erhalten, ist die gleichzeitige Verwendung mit Allopurinol kontraindiziert;</p> <p>e. In Abschnitt 4.4 wurden Aussagen hinzugefügt, die darauf hinweisen, dass Patienten, die einen Rückfall erleiden, möglicherweise eine zusätzliche immunsuppressive Therapie benötigen, und dass bei Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis des Grades 3 oder höher auftritt, das möglicherweise mit der Studienmedikation (CCX168/Placebo) in Zusammenhang steht, die Studienmedikation ausgesetzt werden muss, bis das Ereignis abgeklungen ist und der Prüfarzt es für angemessen hält, die Studienmedikation wieder aufzunehmen.</p> <p>f. Hinzufügung einer Erklärung in Abschnitt 5.3, dass die Dosierungsschemata von Prednison, Cyclophosphamid, Rituximab, Azathioprin und Mycophenolat der derzeitigen klinischen Standardpraxis entsprechen.</p> <p>g. In Abschnitt 5.6 wurde eine Erklärung hinzugefügt, die besagt, dass Laborberichte, die Anomalien für alle Patienten anzeigen, den Prüfarzten zur Verfügung gestellt werden, damit sie fundierte Entscheidungen hinsichtlich der Patientenversorgung treffen können.</p> <p>h. Abschnitt 5.9 wurde geändert, um die Prüfer auf das Nebenwirkungsprofil von Prednison (Abschnitt 12.10) und auf die Verschreibungsinformationen für Prednison hinzuweisen.</p> <p>i. Die Tabelle "Zeit und Ereignisse" sowie die Abschnitte 6.15, 6.17 und 6.19 wurden überarbeitet, um einen Urin-Schwangerschaftstest in den Wochen 20, 32 und 45 aufzunehmen.</p> <p>j. Abschnitt 7.2.4.4 wurde bezüglich der Infektion durch eingekapselte Bakterien wie <i>Neisseria meningitidis</i> geändert.</p> <p>k. Abschnitt 7.5 des Prüfplans wurde überarbeitet, um das Kriterium des vorzeitigen Studienabbruchs dahingehend zu definieren, dass die klinische Prüfung vorzeitig abgebrochen wird, wenn Sicherheitsbedenken bestehen, die nicht durch eine Änderung des Prüfplans ausgeräumt werden können.</p> <p>l. In Abschnitt 8.6.8 wurde eine Erklärung hinzugefügt, dass die Analyse schwerer Infektionen einbezogen wird.</p> <p>m. In Abschnitt 8.9 wurde eine Erklärung hinzugefügt, dass der Sponsor jede Abweichung vom Prüfplan bewertet und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entscheidet, ob diese Nichteinhaltung den zuständigen Behörden als schwerwiegender Verstoß gegen GCP und den Prüfplan gemeldet werden sollte.</p> <p>n. In Abschnitt 10.4 wurde eine Erklärung eingefügt, dass alle wesentlichen Änderungen des Prüfplans vor ihrer Durchführung von den zuständigen Behörden genehmigt werden müssen.</p> <p>o. Der Prüfplan wurde um einen Abschnitt zur Nutzen- und Risikobewertung ergänzt (Abschnitt 12.14).</p> <p>15. Administrative Änderungen wurden am Deckblatt und an der Unterschriftenseite vorgenommen, um Aussagen zu verdeutlichen, einen Wechsel des medizinischen Verantwortlichen widerzuspiegeln, in Abschnitt 11 irrelevante Verweise zu entfernen und in Abschnitt 12.4.2 einen Fehler zu korrigieren (Proteinurie >0,5 g/g anstelle von >5 g/g).</p> <p>Amendment 2.0 (15. Juni 2018):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Titelseite des Protokolls wurde mit der neuen Änderungsnummer und dem Datum aktualisiert. 2. Die Anzahl der Besuche im Studienzentrum der Gruppe B wurde erhöht, um eine zusätzliche Überwachung auf mögliche Hepatotoxizität durchzuführen, wie vom Datenüberwachungsausschuss (DMC) empfohlen. 3. Die Zusammenfassung, Abschnitt Statistische Methoden, wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass ein Rückfall kein Behandlungsversagen vor Woche 26 darstellt. Die Berechnungsmethode für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde präzisiert; siehe dazu den statistischen Analyseplan. 4. Das Schema wurde aktualisiert, um die zusätzlichen Studienbesuche einzubeziehen, die erhöht wurden, um eine zusätzliche Überwachung auf mögliche Hepatotoxizität durchzuführen, wie vom DMC empfohlen. 5. Die Zeit- und Ereignistabelle wurde um unterstrichene Zeitpunkte ergänzt, die die vom DMC empfohlene zusätzliche Überwachung auf potenzielle Hepatotoxizität widerspiegeln. 6. Die Einleitung wurde geändert, um unerwünschte Ereignisse und potenzielle Risiken aufzunehmen, die vom DMC auf der Grundlage der Überprüfung der unverblindeten Sicherheitsdaten der aktuellen Studie ermittelt wurden. 7. In Abschnitt 3.4, Studienbesuche, wurden Daten für Studienbesuche hinzugefügt, um die Überwachung der Patienten auf mögliche Hepatotoxizität zu ermöglichen, wie vom DMC empfohlen. 8. Abschnitt 4.4, Absetzen von Patienten aus der Therapie, wurde aktualisiert, um Anweisungen für Maßnahmen zu geben, die zu ergreifen sind, wenn bei einem Patienten ein unerwünschtes Ereignis des Grades 3 oder höher auftritt, das möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängt, um eine zusätzliche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überwachung auf mögliche Hepatotoxizität zu ermöglichen, wie vom DMC empfohlen.</p> <p>9. Abschnitt 6.16, Studienwoche 23 (Tag 162) wurde aktualisiert, um eine zusätzliche Überwachung auf mögliche Hepatotoxizität durchzuführen, wie vom DMC empfohlen.</p> <p>10. Abschnitt 6.18, Studienwoche 29 (Tag 204) wurde aktualisiert, um eine zusätzliche Überwachung auf potenzielle Hepatotoxizität durchzuführen, wie vom DMC empfohlen.</p> <p>11. Abschnitt 6.20, Studienwoche 35 (Tag 246) wurde aktualisiert, um eine zusätzliche Überwachung auf potenzielle Hepatotoxizität durchzuführen, wie vom DMC empfohlen.</p> <p>12. Abschnitt 6.22, Studienwoche 42 (Tag 295) wurde aktualisiert, um eine zusätzliche Überwachung auf mögliche Hepatotoxizität durchzuführen, wie vom DMC empfohlen.</p> <p>13. Abschnitt 6.24, Studienwoche 52 (Tag 365) wurde aktualisiert, um eine zusätzliche Überwachung auf potenzielle Hepatotoxizität durchzuführen, wie vom DMC empfohlen.</p> <p>14. Abschnitt 7.2.2, Klinische Sicherheitslaboruntersuchungen wurde aktualisiert, um eine zusätzliche Überwachung auf potenzielle Hepatotoxizität durchzuführen, wie vom DMC empfohlen.</p> <p>15. Abschnitt 7.2.4.4, Infektionen, wurde aktualisiert, um die Prüfer darauf hinzuweisen, dass zusätzlich zu den Ereignissen, die eindeutig im EDC dokumentiert werden müssen, alle lokalen und nationalen Impfempfehlungen befolgt werden sollten.</p> <p>16. Anhang 12.14.2, Klinische Bewertungen, wurde geändert, um unerwünschte Ereignisse und potenzielle Risiken aufzunehmen, die der DMC auf der Grundlage der Überprüfung der unverblindeten Sicherheitsdaten der laufenden Prüfung ermittelt hat.</p> <p>Amendment 3.0 (6. Dezember 2018) und Amendment 4.1 (18. Januar 2019):</p> <p>Im Rahmen dieser Protokollversionen (bei der FDA unter IND 120784 Sequence 0147 und 0150 eingereicht) wurden keine Patienten aufgenommen. ChemoCentryx hat keine Open-Label-Erweiterungsstudie durchgeführt; sie wurde durch Version 4.0 ersetzt.</p> <p>Amendment 4.0 (18. Januar 2019):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Titelseite des Protokolls wurde mit der neuen Änderungsnummer und dem Datum aktualisiert. 2. Der Studienzeitraum in der Synopse wurde aktualisiert, um Details zur Klarheit hinzuzufügen. 3. Die Wirksamkeitsbeurteilung Nr. 4 wurde aktualisiert, um "first morning" in „First morning urinary albumin:creatinine ratio“ (UACR) in der Studienübersicht zu streichen, um den Fehler im Original zu korrigieren, zufällige Entleerung ist akzeptabel und erste morgendliche Entleerung ist nicht notwendig.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 4. Um mit Abschnitt 6.1 Screening und Aufnahme in Einklang zu bringen, wurde der Eintrag Ergebnisse aus der Histologie von Nierenbiopsien, die innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 durchgeführt wurden, in der Übersicht, der Zeit- und Ereignistabelle und Abschnitt 3.4 auf vor dem Screening korrigiert. 5. Die Definition der ITT-Population und der Behandlungsabbrüche wurde geändert, um sie an die Definition im statistischen Analyseplan in den folgenden Abschnitten anzugleichen: Synopse, 8.1.1. Intent-to-Treat-Population, 8.2.2. Sekundäre Endpunkte, 8.6.5. Wirksamkeits-Analysen 6. Die Tabelle Zeit & Ereignisse wurde aktualisiert, um die Hämatologie für die Studienwochen 23, 29, 35, 42 und 48 hinzuzufügen. 7. Abschnitt 4.4 Ausschluss von Patienten aus der Bewertungstherapie wurde wie folgt aktualisiert <ol style="list-style-type: none"> a. Hinzufügung einer Formulierung zur Unterbrechung bei Neutropenie des Grades 2 und Bereitstellung weiterer Details zu Transaminasenerhöhungen, die in dem zuvor veröffentlichten (Juni 2018) Sicherheitsmitteilungsschreiben enthalten waren. 8. Die Blutproben werden zum Versand an das Zentrallabor für Hämatologie entnommen, wurde in den folgenden Abschnitten hinzugefügt: 6.16 Studienwoche 23; 6.18 Studienwoche 29; 6.20 Studienwoche 35; 6.22 Studienwoche 42; 6.24 Studienwoche 48 9. Abschnitt 7.2.4.6 Laboranomalien wurde aktualisiert, um die Empfehlungen des DMC und die Regeln für die Unterbrechung der Verabreichung des verblindeten Studienmedikaments aufzunehmen. 10. Basierend auf der Überprüfung der unverblindeten Sicherheitsdaten aus allen abgeschlossenen und laufenden Studien zu CCX168 durch den DMC wurde Abschnitt 12.14.2 Klinische Bewertung aktualisiert. 11. Nutzen/Risiko-Verweis auf IB hinzugefügt.
4	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hatte eine klinische Diagnose von GPA (Wegener) oder MPA, in Übereinstimmung mit den Chapel-Hill Konsensus-Konferenz-Definitionen (1); • Im Alter von mindestens 18 Jahren, mit neu diagnostizierter oder rezidivierter ANCA-assoziiertes Vaskulitis, bei denen eine Behandlung mit Cyclophosphamid oder Rituximab erforderlich war; sofern zugelassen, Jugendliche (12 bis 17 Jahre alt) aufgenommen werden; • Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter können teilgenommen haben, wenn während der Studie eine adäquate Empfängnisverhütung durchgeführt wurde, diese für mindestens 6 Monate nach der letzten Cyclophosphamid-Dosis (falls mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Cyclophosphamid behandelt werden) und mindestens 12 Monate nach der letzten Rituximab-Dosis (wenn sie Rituximab erhalten);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter können an der Studie teilnehmen, wenn sie sich mindestens 6 Monate vor der Randomisierung einer Vasektomie unterzogen haben oder während der Studie und für mindestens 6 Monate nach der letzten Cyclophosphamid-Dosis (falls sie Cyclophosphamid erhalten) und mindestens 12 Monate nach der letzten Rituximab-Dosis (wenn Sie Rituximab erhalten) adäquat verhüteten; • Angemessene Verhütung wurde definiert als mit einer Versagensrate von weniger als 1 % pro Jahr (kombinierte Östrogen- und Gestagen (orale, intravaginale oder transdermale) oder rein gestagenhaltige hormonelle Kontrazeption (oral, injizierbar oder implantierbar), Intrauterinpessar, intrauterines Hormonfreisetzungssystem, bilateraler Eileiterverschluss, vasektomierter Partner oder echte (absolute) sexuelle Abstinenz, d.h., im Einklang mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten; • Bei Patienten, die Mycophenolat anstelle von Azathioprin erhalten haben, muss eine zweite Form der Geburtenkontrolle verwendet worden sein wenn die erste Form der Geburtenkontrolle eine hormonelle Empfängnisverhütung war, wie z. B. ein Gestagen, nur hormonelle Empfängnisverhütung, da Mycophenolat die Blutspiegel der Hormone in der Antibabypille und somit theoretisch deren Wirksamkeit verringern könnte; eine Samenspende für mindestens 6 Monate nach der letzten Cyclophosphamid-Dosis (wenn sie Cyclophosphamid erhalten) und mindestens 12 Monate nach der letzten Rituximab-Dosis (wenn sie Rituximab erhalten) darf nicht durchgeführt worden sein. • Positiv getestet auf Anti-PR3- oder Anti-MPO-Antikörper (aktuell oder in der Vergangenheit); • Hatte mindestens ein Major-Item oder mindestens drei Minor-Items oder mindestens die beiden Nieren-Items von Proteinurie und Hämaturie in der BVAS; es muss sichergestellt worden sein, dass die renalen Items auf die Vaskulitis-Aktivität zurückzuführen sind und nicht auf andere Faktoren wie zum Beispiel Menstruation oder Cyclophosphamid-bedingte Zystitis; wenn ein Patient andere Symptome hatte, die nicht im BVAS angegeben waren, mussten diese mit dem medizinischen Monitor vor der Rekrutierung besprochen werden. • Hatte eine eGFR ≥ 15 mL/Minute/1,73 m² (unter Verwendung der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Methode für Erwachsene und der modifizierten Schwartz-Gleichung für Jugendliche beim Screening; • Bereit und in der Lage, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben und die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen, die schriftliche Einwilligung des gesetzlichen Vertreters gemäß den regionalen Erziehungsberechtigten in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Übereinstimmung mit den regionalen Gesetzen oder Vorschriften für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren, UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vom Prüfarzt aufgrund der Anamnese, der körperlichen Untersuchung (einschließlich EKG) und der klinischen Laboruntersuchungen als für die Studie geeignet beurteilt werden. Patienten mit klinischen Laborwerten, die außerhalb der normalen Grenzwerte lagen (außer denen, die in den Ausschlusskriterien) und/oder mit anderen abnormen klinischen Befunden, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme der Patienten an der Studie nicht gefährdet, können in die Studie aufgenommen werden. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • War schwanger war oder hat gestillt; • Litt unter einer alveolären Blutung, die eine invasive pulmonale Beatmungsunterstützung erforderte und voraussichtlich über den Screening-Zeitraum der Studie hinaus andauerte; • Hatte eine andere bekannte Multisystem-Autoimmunerkrankung, einschließlich eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss), systemischer Lupus erythematosus, Immunglobulin (Ig)A-Vaskulitis (Henoch-Schönlein), rheumatoide Vaskulitis, Sjögren-Syndrom, anti-glomeruläre Basalmembran-Krankheit (GBM) oder kryoglobulinämische Vaskulitis; • Erhielt eine Dialyse oder einen Plasmaaustausch innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening; • Hatte eine Nierentransplantation; • Erhielt Cyclophosphamid innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening; falls Azathioprin, Mycophenolat oder Methotrexat zum Zeitpunkt des Screenings verabreicht wurden, mussten diese Medikamente vor der Verabreichung der Cyclophosphamid- oder Rituximab-Dosis an Tag 1 abgesetzt worden sein; • Erhielt i.v. Glukokortikoide (>3.000 mg Methylprednisolonäquivalent) kumulativ innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening; • Einnahme einer oralen Tagesdosis eines Glukokortikoids von mehr als 10 mg Prednisonäquivalent seit mehr als 6 Wochen ununterbrochen vor dem Screening-Besuch; • Erhalt von Rituximab oder einem anderen B-Zell-Antikörper innerhalb von 52 Wochen vor dem Screening oder 26 Wochen sofern eine B-Zell-Rekonstitution stattgefunden hat (d. h. CD19-Anzahl > 0,01x10⁹/L); erhielt eine Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Behandlung, Abatacept, Alemtuzumab, intravenöses Immunglobulin (IVIg), Belimumab, Tocilizumab oder Eculizumab innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening; hier nicht aufgeführte Immunsuppressiva müssen mit dem medizinischen Betreuer besprochen werden; • Derzeitige Einnahme eines starken Induktors des Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Enzyms, wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampin oder Johanniskraut;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erlitt innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening eine der folgenden Erkrankungen: symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, die verschreibungspflichtige Medikamente erfordert, instabile Angina pectoris (sofern nicht erfolgreich eine Stent- oder Bypass-Operation erfolgte), klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall; • Das Vorweisen einer Vorgeschichte oder das Vorhandensein irgendeiner Form von Krebs innerhalb der letzten 5 Jahre vor der Untersuchung, mit Ausnahme eines exzidierten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder Karzinom in situ, wie z. B. Gebärmutterhals- oder Brustkrebs in situ, der vollständig exzidiert oder vollständig reseziert wurde und keine Anzeichen eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung aufweist; • Nachweis einer Tuberkulose basierend auf dem Interferon-γ-Release-Assay, Tuberkulin-Hauttest oder einer Röntgenaufnahme des Brustkorbs (Röntgen oder Computertomographie), die beim Screening oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening durchgeführt wurde; • Wies einen Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus oder humanes Immundefizienz-Virus Screening-Test vor, der bei der Untersuchung oder innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening Hinweise auf eine aktive oder chronische Virusinfektion zeigte; • Erhielt innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening einen Lebendimpfstoff; • Die Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) betrug weniger als 3500/μl oder die Anzahl der Neutrophilen war geringer als 1500/μl oder es lag eine Lymphozytenzahl von weniger als 500/μl vor Beginn der Dosierung vor; • Hatte Anzeichen einer Lebererkrankung: Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase oder Bilirubin waren dreimal höher als die obere Grenze der Normalwerte vor Beginn der Dosierung; • Hatte ein klinisch signifikant abnormales EKG während des Screenings, z. B. QT-Intervall korrigiert durch Fredericia größer als 450 msec; • Es lag eine bekannte Überempfindlichkeit vor gegen Avacopan oder inaktive Bestandteile der Avacopan Kapseln (einschließlich Gelatine, Polyethylenglykol oder Cremophor), Cyclophosphamid oder dessen Metaboliten (bei Patienten, die Cyclophosphamid erhalten sollen) oder es gab bekannte Typ I Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen auf murine Proteine, Proteine von Ovarien des chinesischen Hamsters oder auf einen Bestandteil von Rituximab (bei Patienten, die Rituximab erhalten sollen) oder irgendwelche Kontraindikationen oder Überempfindlichkeiten gegen die Verwendung von Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolat oder Prednison oder Hilfsstoffe, falls zutreffend, gemäß der lokalen Verschreibungsinformation; bei Patienten, die Azathioprin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erhielten, war die gleichzeitige Anwendung mit Allopurinol kontraindiziert;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten, die für eine Cyclophosphamid-Behandlung vorgesehen sind, bestand eine Harnabfluss Obstruktion, eine aktive Infektion (insbesondere Varizella-Zoster-Infektion) oder eine Thrombozytenzahl 50000/µl vor Beginn der Dosierung; • Hatte innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten nach Einnahme der letzten Dosis an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat teilgenommen; • Hatte zuvor an einer Avacopan-Studie teilgenommen; UND • Es gab eine Vorgeschichte oder es lag ein medizinischer Zustand oder eine Krankheit vor, die nach Ansicht des Prüfarzt ein inakzeptables Risiko für die Studienteilnahme darstellen könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war ChemoCentryx Inc.</p> <p>Insgesamt waren 239 Zentren für die Aufnahme von Patienten in diese Studie qualifiziert. An insgesamt 143 Studienzentren in Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland und Japan wurde mindestens ein Patient in die Studie randomisiert.</p> <p>Nach Ländern sind dies: Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Neuseeland, Irland, Spanien, Schweden, Schweiz, Großbritannien und USA.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe A (Prednison-Gruppe): Placebo Avacopan 2x täglich + Prednison 60 mg täglich (Startdosis), Reduktion der Dosis über 20 Wochen</p> <p>Gruppe B (Avacopan-Gruppe): Placebo Prednison, Reduktion der Dosis über 20 Wochen + 2x täglich Avacopan 30 mg</p> <p>Begleitmedikation von Gruppe A und B Cyclophosphamid i.v. 15 mg/kg bis Studienwoche 13, ab Studienwoche 15 Azathioprin 1 mg/kg/Tag <i>oder</i> Cyclophosphamid oral 2 mg/kg bis Studienwoche 13, ab Studienwoche 15 Azathioprin 1 mg/kg/Tag <i>oder</i> Rituximab i.v. 375 mg/m², vier wöchentliche Infusionen bis Studienwoche 3</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	<p>Primäre Endpunkte zur Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten, die in Woche 26 eine Remission erreichen (basierend auf dem BVAS=0; innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26 durften keine Glukokortikoide verabreicht werden, um die ANCA-assoziierte Vaskulitis zu behandeln; keinen BVAS>0 innerhalb der 4 Wochen vor Woche 26) • Anteil an Patienten mit anhaltender Remission in Woche 52 (Remission wird zu Studienwoche 52 in gleicher Weise wie zu Studienwoche 26 definiert; Krankheitsremission in Woche 52, definiert als BVAS von 0 in Woche 52 und keine Verabreichung von Glukokortikoiden zur Behandlung von ANCA-assoziiierter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Vaskulitis innerhalb von 4 Wochen vor Woche 52; kein Rezidiv zwischen Woche 26 und 52)</p> <p>Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoid-induzierte Toxizität, gemessen an der Veränderung vom Ausgangswert über die ersten 26 Wochen im GTI; • BVAS von 0 in Woche 4, unabhängig davon, ob Patienten in diesem Zeitraum Glukokortikoide erhalten haben; • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert über 52 Wochen, gemessen an den Domänen und Komponentenscores des SF-36 v2 und EQ-5D-5L (VAS und Index); • Anteil der Patienten und Zeit bis zum Auftreten eines Rückfalls (definiert als Auftreten von mindestens einem Hauptitem oder drei oder mehr Nebenitems oder einem oder zwei Nebenitems bei zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen in der BVAS, nachdem in Woche 26 eine Remission erreicht wurde (BVAS=0 und keine Glukokortikoide für ANCA-assoziierte Vaskulitis innerhalb von 4 Wochen); • Bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (basierend auf der BVAS-Nierenkomponente), die Veränderung der eGFR vom Ausgangswert über 52 Wochen; • Bei Patienten mit Nierenerkrankung und Albuminurie zur Baseline (basierend auf der BVAS-Nierenkomponente) Komponente), die prozentuale Veränderung der UACR vom Ausgangswert über 52 Wochen; • Bei Patienten mit Nierenerkrankung zur Baseline (basierend auf der BVAS-Nierenkomponente): die prozentuale Veränderung des MCP-1:Kreatinin-Verhältnisses im Urin nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert; • Veränderung des VDI nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, einschließlich Darstellung der Zeitpunkte zu Woche 26 und Woche 52. <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von behandlungsbedingten SUE, UEs und Abbrüchen aufgrund von UE; • Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Verschiebungen gegenüber dem Ausgangswert bei allen Sicherheitslaborparametern; • Veränderung der Vitalparameter im Vergleich zum Ausgangswert; • Auftreten von klinisch signifikanten EKG-Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert; • Die Beziehung zwischen Avacopan/Placebo sowie die Beziehung zwischen der Verwendung von Glucocorticoiden, Cyclophosphamid, Rituximab und Azathioprin oder Mycophenolat und einem vom Prüfer festgestellten UE.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Bestimmte Sicherheitsendpunkte von Interesse: Infektionen, Anomalien des hepatischen Systems, Verminderung der Leukozytenzahl und Überempfindlichkeit. <p>Jede vom Prüfer als klinisch bedeutsam eingestufte Laboranomalie war als nicht schwerwiegende oder schwerwiegende UE zu melden.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b. Ansonsten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der Anteil der Patienten in der Prednison-Gruppe, die in Woche 26 eine klinische Remission erreichten, wurde auf ~60 % geschätzt, ein gemischter Anteil von 64 % bzw. 53 % in der Rituximab- und der Cyclophosphamid/Azathioprin-Gruppe in der größten früheren Zulassungsstudie in ANCA-assoziierte Vaskulitis (16).</p> <p>Für den Unterschied zwischen der Avacopan- und der Prednison-Gruppe wurde eine Nicht-Unterlegenheitsmarge von -20 Prozentpunkten und ein einseitiges Alpha-Niveau von 0,025 ermittelt. Diese Nicht-Unterlegenheitsmarge basierte auf einer gründlichen Überprüfung und Meta-Analyse aller bisherigen klinischen Studien, die an Patienten mit ANCA-assoziierte Vaskulitis durchgeführt wurden, sowie auf Präzedenzfällen (16).</p> <p>Es wurde geschätzt, dass eine Stichprobengröße von 150 Patienten pro Gruppe (insgesamt 300) mehr als 90 % Aussagekraft für den Nicht-Unterlegenheitstest liefert. Diese Stichprobengröße bot eine Aussagekraft von 90 %, um eine Überlegenheit von etwa 18 % in Bezug auf den Anteil der Patienten, die in Woche 26 eine klinische Remission erreichten, nachzuweisen, wenn die Remissionsrate in der Kontrollgruppe 60 % betrug.</p> <p>Der Anteil der Patienten in der Prednison-Gruppe mit anhaltender Remission in Woche 52 wurde auf ~45 % geschätzt, ein gemischter Anteil, der in einer früheren Studie zum Vergleich von Rituximab und Cyclophosphamid/Azathioprin bei ANCA-assoziierte Vaskulitis beobachtet wurde (130). Bei einer Stichprobengröße von 150 Patienten pro Gruppe (300 insgesamt) wurde geschätzt, dass eine Aussagekraft von 85 % erreicht wird, um eine Überlegenheit von etwa 18 % nachzuweisen, wenn die Rate der anhaltenden Remission in der Kontrollgruppe in Woche 52 bei 45 % liegt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen:</p> <p>Nachdem die ersten 54 Patienten in die Studie randomisiert worden waren, wurde von einem unabhängigen Datenüberwachungsausschuss (DMC) eine unverblindete Zwischenanalyse der Sicherheit durchgeführt, wobei die in der DMC-Charta enthaltenen Leitlinien und Kriterien zugrunde gelegt wurden. Darüber hinaus trat der DMC bei fünf weiteren Gelegenheiten zusammen, um die Sicherheitsdaten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(einschließlich unverblindeter Daten) während des verblindeten Studienzeitraums zu überprüfen. Bei all diesen Sitzungen empfahl der DMC die Fortsetzung der Studie. Der DMC empfahl, die Häufigkeit der Überwachung der Leberenzyme und der Leukozytenzahl zu erhöhen, was mit der Protokolländerung 2.0 bzw. 4.0 umgesetzt wurde.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <p>Die Prüfer sollten klar zwischen dem Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament und dem Abbruch der Studie unterscheiden. Patienten, die die Behandlung mit Studienmedikamenten abbrachen oder eine Änderung der Medikation einleiteten (einschließlich derer, die nach dem Prüfplan verboten sind), sollten nicht automatisch aus der Studie ausgeschlossen werden. Stattdessen sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Patienten bei allen regelmäßig angesetzten Besuchen weiter zu beobachten.</p> <p>Die Prüfer sollten geeignete Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass die Patienten motiviert waren, alle Anforderungen des Prüfplans zu erfüllen, um die Zahl der fehlenden Daten zu minimieren. Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen oder eine Änderung der Medikation einleiteten (einschließlich derer, die nach dem Prüfplan verboten sind), sollten bei allen regelmäßig angesetzten Besuchen zur Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertung beobachtet werden. Die Prüfer und ihre Mitarbeiter sollten Maßnahmen ergreifen, um den Kontakt zu den Studienteilnehmern aktiv aufrechtzuerhalten, z. B. durch Telefonanrufe, Textnachrichten oder E-Mails zwischen den Besuchen und durch das Angebot, sie zum Studienort zu fahren.</p> <p>Die Patienten durften nur aus einem der beiden folgenden Gründe aus der Studie ausgeschieden sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Widerruf der Einwilligung zum Beitrag zusätzlicher Ergebnisinformationen; 2. Patient kann nicht nachverfolgt werden (Loss to follow-up). <p>Die Patienten konnten die Behandlung mit dem Studienmedikament aus einem der folgenden Gründe abgebrochen haben:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rücknahme der Einwilligung des Patienten; 2. Der Prüfer kann die Behandlung mit dem Prüfpräparat abbrechen, wenn dies nach seinem klinischen Urteil im besten Interesse des Patienten liegt; 3. Der Sponsor kann den Abbruch der Behandlung mit dem Prüfpräparat aus Sicherheitsgründen verlangen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Eligible subjects were enrolled, stratified based on three stratification factors (i.e., IV rituximab, IV cyclophosphamide, or oral cyclophosphamide use, anti-PR3 or anti-MPO ANCA-associated vasculitis, and newly-diagnosed or relapsing disease), and then randomized to one of the two treatment groups in a ratio of 1:1, prednisone:avacopan.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Vor der Randomisierung wurden die Patienten nach folgenden Kriterien stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine der folgenden 3 Standardbehandlungen mit Immunsuppressiva, wobei die Auswahl im Ermessen des behandelnden Arztes stand: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab i.v. (einmal wöchentlich für 4 Wochen) • Cyclophosphamid i.v. für 13 Wochen, gefolgt von oralem Azathioprin ab Woche 15 (oder Mycophenolat, wenn Azathioprin kontraindiziert war) • Orales Cyclophosphamid für 14 Wochen, gefolgt von oralem Azathioprin ab Woche 15 (oder Mycophenolat, wenn Azathioprin kontraindiziert war) • Positiver Test auf PR3- versus MPO-ANCA bei Diagnose • Neu-diagnostizierte versus rezidierte ANCA-assoziierte Vaskulitis <p>Diese Maßnahmen sollten die Ausgewogenheit zwischen den Behandlungsgruppen für Schlüsselfaktoren, die die Behandlungsergebnisse beeinflussen, sicherstellen.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IRT-System und einen Minimierungsalgorithmus unter Verwendung der Stratifikationsfaktoren (siehe Item 12b). Um die Verblindung zu schützen, war der Randomisierungsplan dem Studienpersonal, das Kontakt zu den Studienzentren hatte oder an der Datenverwaltung und -analyse beteiligt war, nicht zugänglich.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Studie war doppelblind, d.h. die jeweiligen Placebo-Kapseln waren optisch identisch wie die Avacopan-bzw. Prednison-Kapseln. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden mehrere Maßnahmen ergriffen, darunter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Randomisierungscode war nicht für das Studienpersonal zugänglich, das Kontakt mit den Studienzentren hatte oder an der Datenverwaltung und -analyse beteiligt war. • Das Personal des Sponsors, die Studienteilnehmer, das für die Studienüberwachung zuständige Personal sowie die Biostatistiker und Datenmanager, die an der Datenanalyse der Studie beteiligt waren, blieben für die Dauer der Studie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet. • Die Ergebnisse der Avacopan-Plasmakonzentration, die dem Laborpersonal, das die Tests durchführte, bekannt waren, wurden nicht dem Personal des Studienzentrums oder dem Studienpersonal, das während der Studie direkten Kontakt mit den Studienzentren hatte, mitgeteilt; • Wirksamkeitsdaten, die potenziell entblindet werden könnten, d. h. Urin-MCP-1:Kreatinin Verhältnis, UACR, HbA1c, LDL-Cholesterin und WBC- und Neutrophilenzahlen innerhalb des Normalbereichs wurde dem Personal im Studienzentrum, den Studienteilnehmern, dem Personal, das für die Studienüberwachung zuständig war, sowie Biostatistiker und Datenmanager während der Studie zur Verfügung gestellt. Den Prüfern wurden die Sicherheitslabordatenberichte zur Verfügung gestellt, in denen abnorm hohe und niedrige Werte markiert wurden, um fundierte Entscheidungen bezüglich der Patientenversorgung zu treffen. • Die Behandlungszuweisungen für die einzelnen Patienten blieben für das Studienteam, die Prüfer und die Patienten blind, bis die Studiendatenbank gesäubert und gesperrt worden war. <p>Das Studienpersonal erhielt Anweisungen, wie die Verblindung bzw. die Behandlungszuweisung eines einzelnen Patienten im Falle eines unerwünschten Ereignisses aufgehoben werden kann, sofern die Kenntnis der vom Prüfungsteilnehmer eingenommenen Studienmedikation erforderlich war, um eine angemessene Behandlung des unerwünschten Ereignisses zu gewährleisten. Der Studienmonitor und der Sponsor sollten so früh wie möglich im Fall einer Entblindung der Behandlungszuweisung eines einzelnen Patienten vor Abschluss der Studie informiert werden.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebokapseln sahen gleich aus wie die Avacopan-Kapseln, und auch die Prednison-Kapseln sahen aus wie die entsprechenden Placebokapseln.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für die beiden primären Wirksamkeitsendpunkte, den Anteil der Patienten, die eine Krankheitsremission in Woche 26 und eine anhaltende Krankheitsremission in Woche 52 erreichten, und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für den Unterschied in den Anteilen (Avacopan minus Prednison) wurden für den Vergleich zwischen der Avacopan-Gruppe und der Prednison-Gruppe geschätzt. Sowohl für die Nichtunterlegenheits- als auch für die Überlegenheitstests werden die einseitigen P-Werte angegeben. Die statistische Signifikanz wurde auf der Grundlage des einseitigen Typ-I-Fehlers von 0,025 angegeben.</p> <p>Die Konfidenzintervalle für die stratifizierte Analyse wurden wie folgt berechnet:</p> <p>Eine zusammenfassende Score-Schätzung des gemeinsamen Unterschieds in den Remissionsraten (Agresti 2013) unter Verwendung von inversen Varianz-Schichtgewichten und Miettinen-Nurminen (Score)-Konfidenzgrenzen für den gemeinsamen Unterschied in den Remissionsraten wird für die stratifizierten Kontingenztabelle zu Woche 26 und 52 bereitgestellt. Der Summary-Score-Test wurde sowohl für den Nicht-Unterlegenheits- als auch für den Überlegenheits-Test der stratifizierten Analyse in Woche 26 und 52 verwendet.</p> <p>Für unstratifizierte Analysen wurden die Wald-Konfidenzgrenzen für den Unterschied in den Remissionsraten in Woche 26 und 52 berechnet. Der Wald-Test wurde sowohl für den Nicht-Unterlegenheits- als auch für den Überlegenheits-Test für den Unterschied der Remissionsraten in Woche 26 und 52 verwendet.</p> <p>Das exakte Intervall von Clopper-Pearson wird für einzelne Proportionsdaten bereitgestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für beide primären Wirksamkeitsendpunkte wurden der Anteil der Patienten, die in Woche 26 eine nachgewiesene Krankheitsremission erreichten, und der Anteil der Patienten, die eine nachgewiesene anhaltende Remission erreichten, in Untergruppen zusammengefasst, die auf den 6 Stratifizierungsfaktoren und 19 anderen Untergruppenkategorisierungen für die ITT-Population wie folgt basieren:</p> <p>Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die eine IV-Rituximab-Therapie erhielten • Patienten, die eine intravenöse oder orale Cyclophosphamid-Therapie erhalten (Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten in der oralen Cyclophosphamid-Gruppe wurden die intravenöse und die orale Cyclophosphamid-Verwendung kombiniert.) • Patienten mit PR3 ANCA-Positivität • Patienten mit MPO ANCA-Positivität • Patienten mit neu diagnostizierter ANCA-assoziiertes Vaskulitis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit rezidivierter ANCA-assoziiierter Vaskulitis <p>Die in den elektronischen Fallberichtsformularen (eCRF) erfassten Werte für die Stratifikationsfaktoren wurden für alle stratifizierten Wirksamkeitsanalysen, Untergruppenanalysen und Zusammenfassungen der Ausgangsmerkmale verwendet.</p> <p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Nierenerkrankung bei Studienbeginn (basierend auf der BVAS-Nierenkomponente) • Patienten ohne aktive Nierenerkrankung bei Studienbeginn • Patienten mit GPA (Morbus Wegener) • Patienten mit MPA • Patienten in Nordamerika • Patienten in Europa und dem Rest der Welt, außer Japan • Patienten in Europa • Patienten in Japan • Geschlecht (männlich, weiblich) • BMI (<30, ≥30 kg/m²) • Alter bei der Diagnose der ANCA-assoziierten Vaskulitis (≤50, >50 Jahre alt) • Dauer der ANCA-assoziierten Vaskulitis (<1 Jahr, ≥1 Jahr) • Alter des Patienten (12-17, 18-50, 51-64, 65-74, ≥75 Jahre), Rasse (Asiatisch, Schwarz/Afrikanisch-Amerikanisch, Weiß/Kaukasisch, Andere) und ethnische Zugehörigkeit (Hispanoamerikanisch, Nicht-Hispanoamerikanisch, Unbekannt/Nicht angegeben) • Ausgangswert BVAS (<15, ≥15) • Ausgangswert VDI (0, >0) • Ausgangswert eGFR (<30, 30-59, >59 mL/min/1,73 m²) • Ausgangswert der Hämaturie (<10 RBCs/hpf, ≥10 RBCs/hpf) • Ausgangswert der UACR (<10 mg/g, 10-300 mg/g, >300 mg/g Kreatinin) • Ausgangswert des MCP-1:Kreatinin-Verhältnisses im Urin (<Median aller Studienteilnehmer, ≥Median aller Studienteilnehmer)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe im Anschluss an diese Tabelle (Abbildung 4-12).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>Gruppe A (Avacopan-Gruppe):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) n = 166 b) n = 166 c) n = 151 <p>Gruppe B (Prednison-Gruppe):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) n = 165

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) n = 164 c) n = 152 Der Patient (Patient 109-005), der keine Studienmedikation erhielt, wurde vom Prüfarzt aus der Studie genommen, da die Nierenbiopsie bei erneuter Überprüfung nicht eindeutig auf das Vorliegen einer Vaskulitis hinwies.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Studienabbrüche in Gruppe A (Avacopan-Gruppe): 1 Patient aufgrund der Entscheidung der Eltern bzw. des Vormundes 6 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück 1 Patienten konnte nicht nachverfolgt werden 3 Patienten erlitten unerwünschte Ereignisse 3 Patienten aufgrund einer Entscheidung des behandelnden Arztes 1 Patient aufgrund anderer Gründe</p> <p>Studienabbrüche in Gruppe B (Prednison-Gruppe): 0 Patient aufgrund der Entscheidung der Eltern bzw. des Vormundes 3 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück 2 Patienten konnte nicht nachverfolgt werden 6 Patienten erlitten unerwünschte Ereignisse 4 Patienten aufgrund einer Entscheidung des behandelnden Arztes 0 Patient aufgrund anderer Gründe</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erster Patient eingeschrieben: 15. März 2017 Letzter Patient abgeschlossen: 01. November 2019</p> <p>An den 52-wöchigen doppelblinden Teil der Studie schloss sich eine 8-wöchige (56 Tage) Nachbeobachtungszeit an. Die Studie blieb für die Dauer der Nachbeobachtungsphase verblindet. Die Probanden wurden aus der Studie entlassen, wenn alle Kontrolluntersuchungen in Woche 60 abgeschlossen waren. Der Zustand jedes Probanden wurde am Ende der klinischen Studie (Woche 60) vom Prüfarzt bewertet, und alle Probanden erhielten je nach Bedarf eine angemessene medizinische Standardbehandlung.</p> <p>Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte sollte durchgeführt werden, wenn alle randomisierten Probanden mindestens den Studienbesuch in Woche 52 abgeschlossen haben. Die Datenbank wurde am 20. November 2019 eingefroren, um diese Analyse durchzuführen. Die Follow-up-Daten der Woche 60 sollten anschließend zusammengefasst werden. Das Datum der Datenbanksperre für die Follow-up-Analyse war der 27. Januar 2020.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde protokollgemäß beim letzten Studienbesuch des letzten Patienten zur klinischen Prüfung, beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie ADVOCATE

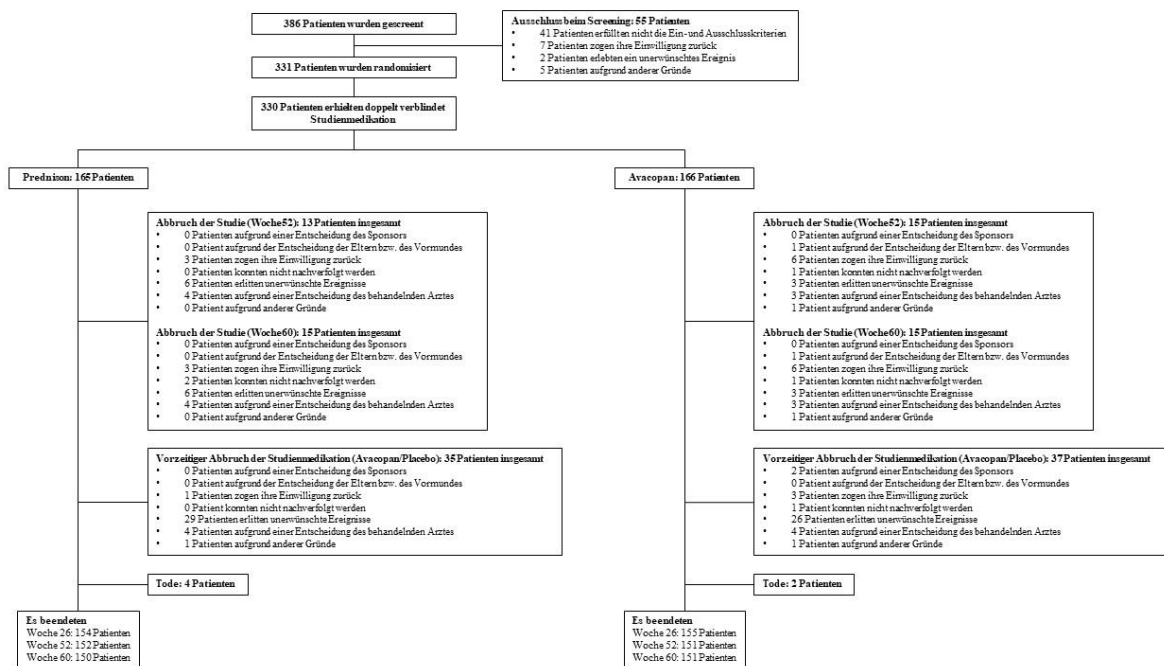


Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLEAR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ermittlung von Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan in AAV-Patienten mit Cyclophosphamid oder Rituximab als Begleitmedikation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B.	Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Bestimmung von Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	parallel, faktoriell inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Vergleich zu systemischen Glukokortikoiden (Prednison) im double-dummy Design zusätzlich zur Behandlung mit Cyclophosphamid oder Rituximab in drei aufeinanderfolgenden Stufen zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitiden Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopische Polyangiitis (MPA).</p> <p>Es wurde ein stufenweises (3 aufeinanderfolgende Stufen) Parallelgruppendesign mit 2 (Stufe 1 und 2) bzw. 3 (Stufe 3) parallelen Gruppen gewählt. An die 12-wöchige Behandlungsphase schließt sich jeweils eine ebenfalls 12-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne Avacopan an.</p> <p>Für Avacopan und Prednison gilt das Double-Dummy Design.</p> <p>Randomisierungspopulation: 67 Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stufe 1: N = 12 • Stufe 2: N = 14 • Stufe 3: N = 41 <p>ITT-Population: 63 Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stufe 1: N = 12 • Stufe 2: N = 13 • Stufe 3: N = 38
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll (31. März 2011) wurde am 23. April 2012 (Amendment 1.0), 14. März 2013 (Protokolländerung 2.0), 30. Mai 2014 (Amendment 3.0) und am 18. September 2015 (Amendment 4.0) geändert.</p> <p>Darüber hinaus gab es am 29. Juni 2011 länderspezifische Änderungen für Schweden (Amendment 0.1), am 5. August 2014 für Irland (Amendment 3.1), am 11. Oktober 2014 für die Niederlande (Amendment 3.2) am 26. Februar 2015 für Vereinigtes Königreich (Amendment 3.3) und am 18. September 2015 für die Niederlande (Amendment 4.1).</p> <p>Die Schritte 1 und 2 der Studie wurden vor Amendment 3.0 abgeschlossen. Fünf Personen in Schritt 3 der Studie wurden unter Amendment 2.0 aufgenommen, und die Zulassung für Schritt 3 der Studie wurde durch Amendment 3.0 fortgesetzt. Amendment 4.0 wurde am 18. September 2015 genehmigt.</p> <p>Amendment 1.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborergebnisse von den lokalen Laboratorien, die innerhalb von 72 Stunden nach dem Screening erhalten wurden, waren akzeptabel, um unnötige Blutabnahmen zu vermeiden. • Eine Reihe von Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden anhand von Fragen der Studienärzte geklärt. • Patienten durften während der Nachbeobachtungszeit von 84 Tagen eine immunsuppressive Behandlung einschließlich Azathioprin, Mycophenolat Mofetil oder Methotrexat erhalten, jedoch nicht während der 84-tägigen Behandlungsperiode. Grund für die Erlaubnis war die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tatsache, dass diese Behandlung mit der Standardpraxis in einigen Studienzentren übereinstimmte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daten der Patienten, die Placebo erhielten, konnten unabhängig von ihrer Studienphase kombiniert werden. • Am Ende der Studie wurde eine Stellungnahme bezüglich der fachärztlichen Versorgung abgegeben. Eine Erklärung wurde im Hinblick auf die Überprüfung wesentlicher Änderungen des Protokolls durch die zuständigen Behörden gemäß der Europäischen Richtlinie (CT-1) (2010 / C 82/01) vorgelegt. • Es wurde eine Erklärung bezüglich der Archivierung von Dokumenten, die sich auf klinische Studien beziehen, für einen Zeitraum von 10 Jahren gemäß den Vorschriften der Europäischen Union (LVFS 2003: 3) aufgenommen. • Es wurde eine Aussage zur Durchführung der Studie nach guter klinischer Praxis (good clinical practice, GCP) gemäß CPMP / ICH / 135/95 gemacht. <p>Amendment 2.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Einschlusskriterien für das Protokoll wurden geändert, um die obere Altersgrenze von 75 Jahren auf 80 Jahre zu ändern, und die untere Grenze von eGFR von 30 ml/min/1,73 m² auf 25 ml/min/1,73 m² zu verschieben. • Eine orale Glukokortikoid-Rettungsbehandlung konnte anstelle einer IV-Glukokortikoid-Rettungsbehandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes vorgenommen werden. • Daten aus den Stufen 1 und 2 konnten, abhängig vom Studienarm, kombiniert werden. • Der Studienzeitraum wurde von 18 Monaten auf 30 Monate geändert, um die zu diesem Zeitpunkt geschätzte Studiendauer widerzuspiegeln. <p>Amendment 3.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer AAV mit oder ohne Nierenerkrankung kamen für die Studie in Frage und Rituximab wurde anstelle von Cyclophosphamid als Begleitmedikation zugelassen. • Der Studienzeitraum wurde auf 60 Monate verlängert, begründet durch eine Verlängerung der Rekrutierungsphase. • Die Ziele der klinischen Studie wurden überarbeitet, um das primäre Wirksamkeitsziel und die Reihenfolge der Priorität der sekundären Ziele anzugeben. • Schritt 3 der Studie wurde modifiziert, um die Avacopan-Gruppe der Stufe 1 zusätzlich zu der AVACOPAN-Gruppe der Stufe 2 und der Kontrollgruppe für die Standardbehandlung einzubeziehen. • Stratifizierung für MPO- und PR3-ANCA sowie Cyclophosphamid- oder Rituximab-Begleitmedikation wurden hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung während der Nachbeobachtungszeit von 84 Tagen wurde standardisiert, sodass alle Patienten im Cyclophosphamid-Stratum orales Azathioprin (Zieldosis von 2 mg / kg / Tag) erhielten, beginnend am Tag 99 und bis Tag 168 fortlaufend, alle Patienten in der Rituximab-Stratum erhielten während der Nachbeobachtungszeit von 84 Tagen keine zusätzliche Behandlung. • Die Fragebögen SF-36 v2 und EQ-5D-5L wurden hinzugefügt, um Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu messen. • Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden modifiziert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktualisierung der Nomenklatur verwandter Erkrankungen (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis [Churg Strauss-Syndrom] und IgA-Vaskulitis [Purpura Schönlein-Henoch]) ○ Inklusion von Patienten mit AAV ohne renale Symptomatik ○ Einschluss älterer Patienten ○ Einschluss von Patienten mit einer eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m², Hämoglobin ≥ 9 g/dL, Leberenzyme mit maximal 3 x ULN (upper limit of normal), oder bis zu 3.000 mg an verabreichtem intravenösen Methylprednisolon vor dem Screening ○ Ausschluss von Patienten, die Belimumab oder Tocilizumab innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening erhalten haben, und Patienten mit einer niedrigen Lymphozytenzahl • Eine Plasma-Probensammlung für die Bewertung der Pharmakodynamik-Marker und eine Speichelprobe für Polymorphie-Bewertung wurde hinzugefügt. • Ein Sicherheitsendpunkt wurde hinzugefügt, um die unerwünschten Ereignisse auf einen möglichen Zusammenhang mit der Anwendung von Glukokortikoiden zu untersuchen. • Die Wirksamkeits-Endpunkte und die methodischen Abschnitte der statistischen Analyse wurden aktualisiert, um die Priorisierung der Wirksamkeits-Endpunkte widerzuspiegeln. • Der Abschnitt zur Schätzung der Stichprobengröße wurde zugunsten der Übereinstimmung mit den Wirksamkeits-Endpunkten überarbeitet. • Die Trough-Plasmakonzentration wurde als pharmakokinetischer Parameter hinzugefügt und mögliche Messungen der Rituximab-Plasmakonzentrationen wurden hinzugefügt, um mit den Protokoll-Amendments übereinzustimmen. • Administrative Revisionen wurden aufgeführt. <p>Amendment 4.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Abschnitt über die statistische Methodik wurde überarbeitet, um anzuzeigen, dass anstelle von Odds Ratios

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Unterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten, die das Kriterium des Endpunktes erfüllten, genutzt werden soll.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine MMRM-Analyse für kontinuierliche Variablen wurde hinzugefügt. • Das Studienschema wurde korrigiert, um anzuzeigen, dass das Einschreibungsziel für Phase 3 bei 36 Patienten und nicht bei 180 Patienten lag. • Der Wortlaut wurde überarbeitet, um frühere länderspezifische Änderungen zu konsolidieren. • Es wurden zusätzliche Informationen bezüglich der Abbruch-Kriterien für die Dosierung von Avacopan/Placebo hinzugefügt, die sich auf das Protokoll zu den Leukozyten- und Neutrophilenzahlen bezogen: Wenn eine Person eine Leukopenie des Grades 2 oder schlechter (Leukozytenzahl < 3 x 10⁹/L) oder eine absolute Neutrophilenkonzentration von < 1 x 10⁹/L entwickelte, so musste die Gabe von Avacopan oder dessen Placebo beim betreffenden Patienten beendet werden. Die Studienmedikation konnte nur dann wieder aufgenommen werden, wenn sowohl die Leukozytenzahl als auch die absolute Neutrophilenzahl die untere Grenze des jeweiligen Normalbereichs überstiegen, der untersuchende Arzt die Wiederaufnahme für angemessen hielt und die Leukozytenzahl und die ANC-Werte im weiteren Verlauf gründlich überwacht wurden. Diese Empfehlung basiert auf Befunden von Leukopenie/Neutropenie in zwei Fällen in einer anderen Studie mit Patienten mit AAV (112).
4	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Diagnose einer Granulomatösen Polyangiitis (GPA; auch Wegenersche Granulomatose), Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) oder auf renale Symptomatik beschränkte AAV („renal limited vasculitis“) (gemäß den Definitionen des Chapel Hill Consensus von 2012). • Mindestalter von 18 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. • Männliche Patienten mit adäquater Kontrazeption (definiert als eine Methode mit einer jährlichen Unsicherheit < 1 %, welche für mind. 3 Monate vor Beginn und nach Ende der Studie verwendet wurde) oder Vasektomie (Eingriff mind. 6 Monate vor Randomisierung)/nicht gebärfähige (postmenopausale oder operativ sterile) Frauen. Bei Frauen unter 50 wurde der postmenopausale Status mithilfe hormoneller Testung überprüft. • Neu erkrankte Patienten (klinische Diagnose nicht länger als 4 Wochen vor Screening zurückliegend) oder solche mit rezidivierender AAV, deren Krankheitsschwere eine Behandlung mit Cyclophosphamid oder Rituximab erfordert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Positiver indirekter Immunofluoreszenz-(IIF)-Test für perinukleare oder cytoplasmische anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) oder positiver enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) für anti-PR3 oder anti-MPO während des Screenings. War nur ein IIF-Test beim Screening positiv und keiner der ELISA-Tests, so musste ein positives ELISA in der Vergangenheit erhoben und dokumentiert worden sein. • Mindestens ein schwerwiegendes oder mindestens drei nicht schwerwiegende oder mindestens zwei nierenbezogene Krankheitsparameter im BVAS-v3 Test liegt/liegen vor. • Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGRF) von ≥ 20 ml pro Minute • Einwilligung und Befähigung zur Einwilligung in die schriftliche Einverständniserklärung und Befähigung zu allen damit einhergehenden Anforderungen des Studienprotokolls. • Keine weiteren Krankheiten nach Untersuchung und Ansicht des behandelnden Arztes, keine auffälligen Laborwerte <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende Krankheit mit <ul style="list-style-type: none"> a) rapide voranschreitender Glomerulonephritis, die eine Nierenfunktions-Ersatztherapie innerhalb der nächsten 7 Tage wahrscheinlich macht, b) Alveolarblutungen, die zu einem Sauerstoffmangel des Grades 3 oder höher führen können, c) Bluthusten, d) rasch auftretende Mononeuritis multiplex (Grad 3 oder höher, einhergehend mit schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Selbstständigkeit und des Alltags), oder e) Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems, weitere Autoimmunerkrankungen wie eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA oder auch Churg-Strauss-Syndrom), systemischer Lupus Erythematodes, IgA-Vasculitis (Purpura Schönlein-Henoch), rheumatoide Vaskulitis, Sjögren-Syndrom, Goodpasture-Syndrom oder Kryoglobulinämie. • Koagulopathien oder Gerinnungsstörungen in der Patientenvorgeschichte • Einnahme von Cyclophosphamid in den 12 Wochen vor dem Screening. Werden die Begleitmedikationen Azathioprin, Mycophenolat Mofetil oder Methotrexat zum Zeitpunkt des Screenings eingenommen, müssen sie vor Erhalt der ersten Cyclophosphamid-Dosis am Studientag 1 abgesetzt worden sein. • Einnahme von intravenösen Kortikosteroiden (Methylprednisolon-Äquivalenten) in einer Dosis von mehr als 3.000 mg in den 12 Wochen vor der Screening-Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Durchgehende Einnahme von täglichen oralen Kortikosteroiden in einer Dosis von mehr als 10 mg (Prednison-Äquivalente) für mehr als 6 Wochen vor der Screening-Visite. Ist dies zutreffend, muss die Dosis für die Studienteilnahme auf unter 10 mg bis spätestens zur Screening-Visite gesenkt werden. • Behandlung mit Rituximab oder anderen B-Zell-Antikörpern in den letzten 52 Wochen vor der Screening-Visite; Ausnahme: Beschränkung auf die letzten 26 Wochen, wenn eine B-Zell-Substitution vorgenommen wurde und die B-Zell-Konzentrationen im normalen Bereich liegen. • Behandlung mit Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)-Blockern, Abatacept, Alemtuzumab, intravenösem Ig, Belimumab, Tocilizumab oder Plasmaaustausch in den 12 Wochen vor der Screening-Visite • Symptomatisches kongestives Herzversagen, welches eine verschreibungspflichtige Medikation erfordert, klinisch evidentes peripheres Herzödem, schlecht kontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck > 169 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg), sowie Vorkommen einer instabilen Angina, eines Myokardinfarkts oder Schlaganfalls in der Patientenvorgeschichte • Auftreten jeglicher Form von Krebs innerhalb der letzten 5 Jahre, mit Ausnahme von operativ entfernten Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen der Haut, Zervixkarzinomen in situ oder Brustkarzinomen in situ, die vollständig herausgeschnitten wurden und bei welchen keine Anzeichen einer lokalen Wiederkehr oder Metastasierung vorliegen • Vorhandensein von Tuberkulose, basierend auf den Röntgenaufnahmen während der Screening-Visite • Positives Screening für das Hepatitis B-Virus, Hepatitis C-Virus oder das HI-Virus. • Jegliche Infektion, die in den 4 Wochen vor dem Screening eine antibiotische Behandlung erforderte, mit Ausnahme der prophylaktischen Behandlung von Pneumocystis carinii-Pneumonie [PCP] oder Behandlung einer vermuteten Infektion, die sich stattdessen als Folge einer ANCA-Vaskulitis, z. B. Pneumonitis herausstellte • Erhalt einer Lebendimpfung innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening • Leukozytenanzahl von < 4.000/µl, Neutrophil-Konzentration von < 2.000/µl oder Lymphozytenanzahl von < 1.000/µl • Hämoglobinkonzentration von < 9 g/dL (oder 5.56 mmol/L) • Anzeichen einer Lebererkrankung: Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase oder Bilirubin > 3-fach erhöht gegenüber der oberen Normgrenze

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		<ul style="list-style-type: none"> • Prothrombinzeit oder partielle Thromboplastinzeit über der normalen Referenzgrenze • Klinisch signifikantes anomales EKG beim Screening, z. B. QTcF > 450 ms • Teilnahme an einer klinischen Studie eines Prüfpräparates innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten nach der letzten Dosis • Medizinische Verfassung während des Screenings oder in der Patientenvorgeschichte aufgrund derer nach Meinung des Prüfarztes die Studienteilnahme ein inakzeptables Risiko für den Patienten besteht 				
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war ChemoCentryx, Inc. (850 Maude Avenue, Mountain View, California 94043, USA).</p> <p>Für das Projektmanagement und Aufgaben bezüglich der Organisation der Studienabläufe, -daten und -analysen wurde die Auftrags-Forschungsorganisation Medpace Inc. (5375 Medpace Way, Cincinnati, Ohio 45224, USA) beauftragt.</p> <p>Die Screeningperiode umfasste maximal 14 Tage, die Randomisierung erfolgte an Tag 1. Die Behandlung in den Behandlungsarmen erfolgte für 12 Wochen (bis Tag 84), die Nachbeobachtungsphase dauerte ebenfalls 12 Wochen ohne Avacopan, stattdessen wurde mit Azathioprin und ausschleichenden oralen Glukokortikoiden behandelt.</p> <p>Ort der Durchführung waren 60 Zentren in Europa: Österreich (3), Belgien (8), Tschechische Republik (2), Ungarn (4), Frankreich (11), Deutschland (8), Irland (1), die Niederlande (4), Polen (5), Schweden (6) und Vereinigtes Königreich (8).</p>				
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Prüfintervention:</p> <p>30 mg Avacopan (3 Tabletten je 10 mg) zweimal täglich als orale Einnahme für 12 Wochen, darauffolgend 12 Wochen Beobachtung ohne Avacopan.</p> <p>Während der Behandlung zusätzlich Cyclophosphamid (CYC)* oder Rituximab** (Rituximab nur in Phase 3)</p> <p>* i.v. 15 mg/kg bis zu insgesamt 1,2 g an Tag 1, 15, 29 und 57.</p> <p>In Phase 1 + 2: Optionale CYC-Behandlung an Tag 85, 113, 141 und 169 nach Ermessen des Arztes.</p> <p>In Phase 3: Ab Tag 99 wird CYC durch 2 mg/kg täglich orales Azathioprin ersetzt</p> <p>** i.v. 375 mg/m² an Tag 1, 8, 15 und 22</p> <p>Vergleichsintervention:</p> <p>60 mg (Startdosis) Prednison (Studienarm B) oder 20 mg (Startdosis) Prednison (Studienarm C), tägliche orale Einnahme für 12 Wochen. Patienten mit weniger als 55 kg Körpergewicht erhielten eine reduzierte Startdosis: 45 mg (B) oder 15 mg (Arm C) täglich.</p> <p>Die Prednison-Dosis wurde während der Studie kontinuierlich auf 0 reduziert:</p> <table border="1" data-bbox="699 1966 1385 2007"> <thead> <tr> <th data-bbox="699 1966 858 2007">Studientag</th> <th data-bbox="858 1966 1385 2007">Tägliche Prednison-Dosis [mg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studientag	Tägliche Prednison-Dosis [mg]		
Studientag	Tägliche Prednison-Dosis [mg]					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
			Arm B > 55 kg	Arm B < 55 kg	Arm C > 55 kg	Arm C < 55 kg
		1 - 7	60	45	20	15
		8 - 14	45	45	15	15
		15 - 21	30	30	10	10
		22 - 28	25	25	10	10
		29 - 35	25	25	10	10
		36 - 42	25	25	10	10
		43 - 49	20	20	5	5
		50 - 56	20	20	5	5
		57 - 63	15	15	5	5
		64 - 70	15	15	5	5
		71 - 77	10	10	5	5
		78 - 84	10	10	5	5
		85 - 98	10	10	5	5
		99 - 140	5	5	0	0
		141 - 168	0	0	0	0
6	Zielkriterien					
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Effizienz von Avacopan, definiert als der Anteil der auf die Therapie ansprechenden Patienten nach 12 Wochen Behandlung.</p> <p>Die Krankheitsaktivität wurde mittels des Fragebogens „Birmingham Vasculitis Activity Score“, Version 3 (BVAS v3, (11)) gemessen.</p> <p>Der BVAS v3 bewertet den Vaskulitis-bezogenen Krankheitszustand anhand von 56 Items (z.B. Kopfschmerzen oder Bluthochdruck), gruppiert in 10 Körpersysteme (z.B. Allgemeinsymptome oder Haut) und vergibt gewichtet Punkte für die Befunde. Durch Aufsummieren der Punkte werden einzelne Körpersystem-spezifische Subscores und ein Gesamtscore errechnet. Ein Score von 0 zeigt den bestmöglichen Gesundheitszustand an, höhere Werte sprechen für steigende Morbidität.</p> <p>Therapieansprechen wird definiert als Reduktion des BVAS-Gesamtscore um > 50 % und gleichzeitig keine Verschlechterung in allen Subscores am Studientag 85 im Vergleich zur Baseline (letzter Messpunkt vor Einnahme der Studienmedikation).</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplette Remission: definiert als der Anteil der Patienten, die zu Studientag 85 einen BVAS-Wert von 0 oder 1 erreichten, wobei keine Verschlechterung in einem der Subscores des BVAS aufgetreten sein durfte. • Veränderung der Krankheitsaktivität, gemessen als prozentuale Änderung des BVAS am Studientag 85 im Vergleich zu Baseline (letzter Messpunkt vor Einnahme der Studienmedikation). • Veränderung der Nierenfunktion, definiert als absolute und prozentuale Änderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>im Vergleich zur Baseline (letzter Messpunkt vor Einnahme der Studienmedikation).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten und Schwere von Nierenentzündungen: definiert als prozentuale Änderung des Verhältnisses von Entzündungsmarker MCP-1 zu Vergleichsprotein Kreatinin (MCP-1:Kreatinin-Ratio) im Urin • Reduktion von Rückfällen, definiert als der Anteil der Patienten, die eine Rettungsbehandlung mit intravenösen oder oralen Glukokortikoiden benötigen • Akkumulation von Organschäden: gemessen mit dem Testbogen „Vasculitis Damage Index“ (VDI), der eine standardisierte klinische Beurteilung der Schädigung durch/während der Vaskulitis erlaubt (58, 131). Der VDI besteht aus 64 Items, die in 11 Kategorien gruppiert sind. Neu entstandene Organschäden werden mit Punkten in den entsprechenden Kategorien versehen und ein Gesamtscore wird ermittelt, der zwischen 0 (kein Schaden) und maximal rechnerisch möglichen 64 Punkten liegt. Laut Definition des Tests gelten Schäden als dauerhaft, daher kann VDI mit der Zeit nur zunehmen, nicht aber abnehmen. Die Akkumulation von Organschäden laut VDI wird als absolute Veränderung des VDI am Tag 85 gegenüber Baseline (letzter Messpunkt vor Einnahme der Studienmedikation) dargestellt. • Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: bewertet mit den validierten krankheitsübergreifenden Patientenfragebögen SF-36 v2 und EQ-5D-5L.. Darstellung als prozentuale Veränderung der Einzel- und übergeordneten Kategorien (SF-62 v2) sowie Veränderung der VAS- und Index-Werte (EQ-5D-5L VAS) am Tag 85 gegenüber Baseline (letzter Messpunkt vor Einnahme der Studienmedikation). • Renales Therapieansprechen („renal response“), (nur in Patienten mit Hämaturie und Albuminurie zu Studienbeginn): definiert als Verbesserung der folgenden drei Parameter einer die Nieren betreffenden Vaskulitis an Studientag 85 gegenüber Baseline: <ul style="list-style-type: none"> a) Zunahme des eGFR b) verringerte Hämaturie, gemessen als Anzahl roter Blutkörper im Urin c) verringerte Albuminurie, gemessen als Verhältnis von Albumin zu Kreatinin im Urin (UACR = urinary albumine creatinine ratio) Renales Therapieansprechen wird dargestellt als Anteil der Patienten die am Studientag 85 im Vergleich zu Baseline (letzter Messpunkt vor Einnahme der Studienmedikation) eine Verbesserung in allen drei Kategorien vorweisen. • Nierenfunktion/Albuminurie (nur in Patienten mit Albuminurie zu Studienbeginn), definiert und dargestellt als prozentuale Veränderung der Albuminurie, gemessen als Verhältnis von Albumin zu Kreatinin im Urin (UACR = urinary albumine creatinine ratio) am Tag 85 gegenüber

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Baseline (letzter Messpunkt vor Einnahme der Studienmedikation).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nierentzündung/Hämaturie (nur in Patienten mit Hämaturie = rote Blutkörper im Urin, zu Studienbeginn): Darstellung als: <ul style="list-style-type: none"> a) prozentuale Veränderung der Anzahl roter Blutkörper im Urin (urinary RBC = urinary red blood cell count) am Tag 85 gegenüber Baseline (letzter Messpunkt vor Einnahme der Studienmedikation) b) bei Patienten mit > 5 RBCs/hpf (hpf = high pressure field, Sedimentations- und Mengeneinheit): Anteil der Patienten und Zeit bis zum Erreichen von ≤ 5 RBCs/hpf im Zeitraum Studientag 0-84 c) bei Patienten mit > 30 RBCs/hpf (hpf = high pressure field, Sedimentations- und Mengeneinheit): Anteil der Patienten und Zeit bis zum Erreichen von ≤ 30 RBCs/hpf im Zeitraum Studientag 0-84 <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute kumulative als Studienmedikation verabreichte Prednison-Dosis und Dauer der Dosierung während der 84- und 169-tägigen Behandlungs- bzw. Studienperiode • Absolute kumulative systemische Glukokortikoid-Dosis unabhängig von der behandelten Indikation und Dauer der Dosierung während der 84-tägigen Behandlungsperiode • Absolute kumulative Cyclophosphamid- und Rituximab-Dosis und Dauer der Dosierung während der 84-tägigen Behandlungsperiode • Prozentuale Änderung der Konzentration des generellen Entzündungsmarkers hsCRP (=highly sensitive C-reactive protein) im Blut im Zeitverlauf gegenüber Baseline • Prozentuale Änderung der Konzentration von MPO- oder PR-3- gerichteten ANCA-Autoantikörpern im Blut im Zeitverlauf gegenüber Baseline • Anteil der Patienten, die bis zum Studientag 85 ANCA-negativ werden = in deren Blut am Studientag 85 keine Autoantikörper mehr nachgewiesen werden können • Absolute und prozentuale Änderung von Biomarkern aus Blutplasma und Urin im Zeitverlauf • Pharmakokinetisches Profil • Pharmakodynamisches Profil
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Mittels Amendment 3.0 wurden zusätzliche Endpunkte in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ziele der klinischen Studie wurden überarbeitet, um das primäre Wirksamkeitsziel und die Reihenfolge der Priorität der sekundären Ziele anzugeben • Die Fragebögen SF-36 sowie EQ-5D-5L wurden zwecks der Darstellung der gesundheitsbezogenen und allgemeinen Lebensqualität zu den zu erhebenden Endpunkten hinzugefügt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
		<ul style="list-style-type: none"> Ein Sicherheitsendpunkt (bezeichnet als „Steroid-Toxizität“) wurde hinzugefügt, um die unerwünschten Ereignisse, die möglicherweise mit der Anwendung von Glukokortikoiden verbunden sind, genauer zu bewerten. 																				
7	Fallzahl																					
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Stufe 1 und 2:</p> <p>Die Stufen 1 und 2 wurden konzipiert, um eine erste Bewertung der Sicherheit und Durchführbarkeit der Behandlung mit Avacopan als Glukokortikoid-Vermeidungs- oder -Ersatztherapie während der Induktion der Remission zu liefern. Jede neue Stufe wurde erst initiiert, wenn die AAV-Krankheitsaktivität bei der Mehrzahl der mit Avacopan behandelten Patienten (BVAS) auf unter die Hälfte des Ausgangswertes ohne die Notwendigkeit einer Notfall-Glukokortikoid-Therapie reduziert werden konnte. Eine Stichprobengröße von 12 Patienten (8 Patienten, die eine aktive Studienbehandlung erhielten und 4 Patienten, die ein Placebo erhielten) pro Schritt für die ersten 2 Stufen der Studie basierte auf der Machbarkeit. Die folgende Tabelle bildet die Wahrscheinlichkeiten des Fortfahrens mit dem nächsten Schritt für einen Bereich von tatsächlichen Prozentsätzen von Patienten, die eine Rettungstherapie benötigen, ab.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tatsächlicher Anteil an Patienten, die Rettungsmedikation benötigen</th> <th>Wahrscheinlichkeit der Initiation der nächsten Studienstufe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 %</td> <td>100 %</td> </tr> <tr> <td>20 %</td> <td>94 %</td> </tr> <tr> <td>30 %</td> <td>81 %</td> </tr> <tr> <td>40 %</td> <td>60 %</td> </tr> <tr> <td>50 %</td> <td>36 %</td> </tr> <tr> <td>60 %</td> <td>17 %</td> </tr> <tr> <td>70 %</td> <td>6 %</td> </tr> <tr> <td>80 %</td> <td>1 %</td> </tr> <tr> <td>90 %</td> <td>0 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stufe 3:</p> <p>Eine Stichprobengröße von 36 Patienten in Stufe 3 (12 in jeder der Avacopan-Gruppen und 12 in der Placebogruppe) ergab eine Gesamtzahl von ungefähr 60 Patienten über alle 3 Stufen und ungefähr 20 Patienten in jeder der Behandlungsgruppen. Unter Annahme einer BVAS-Antwortrate der Kontrollgruppe von 44 % an Tag 85 und einer Avacopan-Gruppenreaktion von 86 % ergab eine Stichprobengröße von 20 in jeder Gruppe, die eine Teststärke von etwa 90 % für die primäre Wirksamkeitsanalyse erbrachten.</p>	Tatsächlicher Anteil an Patienten, die Rettungsmedikation benötigen	Wahrscheinlichkeit der Initiation der nächsten Studienstufe	10 %	100 %	20 %	94 %	30 %	81 %	40 %	60 %	50 %	36 %	60 %	17 %	70 %	6 %	80 %	1 %	90 %	0 %
Tatsächlicher Anteil an Patienten, die Rettungsmedikation benötigen	Wahrscheinlichkeit der Initiation der nächsten Studienstufe																					
10 %	100 %																					
20 %	94 %																					
30 %	81 %																					
40 %	60 %																					
50 %	36 %																					
60 %	17 %																					
70 %	6 %																					
80 %	1 %																					
90 %	0 %																					
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Die Studiendaten zu Wirkung und Sicherheit wurden zu ausgewählten Zeitpunkten im Studienverlauf zusammengefasst und dem DMC für Review-Zwecke bereitgestellt. Die DMC-																				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Charta beinhaltete Details der Analysen. Zum Zeitpunkt des Studienabschlusses des letzten Patienten aus Stufe 2 wurden sämtliche verfügbaren Daten zusammengefasst und bewertet, um über die weiteren Schritte bezüglich Schritt 3 der Studie und zukünftige klinische Studien entscheiden zu können.</p> <p>Nach Stufe 1 (12 Patienten) und nach Stufe 2 (weitere 14 Patienten) wurden jeweils Interimsanalysen durchgeführt. Die nächste Stufe wurde erst initiiert, wenn in der abgeschlossenen Stufe folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Auftreten von nicht mehr als einem SUSAR in Arm A bzw. C, der wahrscheinlich auf Avacopan zurückzuführen ist. 2) Die Krankheitsaktivität bei Patienten von Arm A bzw. C wurde in der Mehrzahl der Patienten um mehr als 50 % gesenkt ohne die Erfordernis einer Glukokortikoid-basierten Rettungstherapie. <p>Sind die Kriterien für die jeweiligen Stufen nicht erfüllt, wird die nächste Studienphase nicht begonnen. Die Studie wurde planmäßig zuende geführt und nicht vorzeitig abgebrochen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral über ein IVRS / IWRS unter Verwendung eines Minimierungsalgorithmus durchgeführt. Um die Verblindung zu schützen, war das Randomisierungsprogramm für direkt an der Studie beteiligtes Personal nicht zugänglich.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Randomisierung:</p> <p>Stufe 1: 1:2 in zwei Behandlungsarme:</p> <p>B) Placebo Avacopan + CYC* + Prednison 60 mg täglich (N = 4)</p> <p>C) Avacopan 30 mg 2x täglich + CYC*+ Prednison 20 mg täglich (N = 8)</p> <p>Stufe 2: 1:2 in zwei Behandlungsarme:</p> <p>B) Placebo Avacopan + CYC* + Prednison 60 mg täglich (N = 5)</p> <p>A) Avacopan 30 mg 2x täglich +CYC*+ Placebo Prednison (N = 8)</p> <p>Stufe 3: 1:1:1 in drei Behandlungsarme:</p> <p>A) Avacopan 30 mg 2x täglich + CYC/RTX** + Placebo Prednison (N = 13)</p> <p>B) Placebo Avacopan + CYC/RTX** + Prednison 60 mg täglich*** (N = 11)</p> <p>C) Avacopan 30 mg 2x täglich + CYC/RTX** + Prednison 20 mg täglich*** (N = 14)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>* CYC = Cyclophosphamid, 15 mg/kg bis zu insgesamt 1,2 g an Tag</p> <p>** CYC/RTX = Cyclophosphamid oder Rituximab, vom behandelnden Arzt festgelegt</p> <p>*** Startdosis, Dosis wird über den Studienverlauf auf 0 mg gesenkt (siehe unter Vergleichsintervention)</p> <p>Stratifizierung:</p> <p>Patienten wurden anhand folgender Kriterien zum Baseline-Zeitpunkt stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neu diagnostizierte versus rezidivierende Krankheit • Antikörperspezifität für MPO versus PR3 • Diagnose GPA versus MPA
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Verblindung der Studienteilnehmer wurde mit den folgenden Methoden erreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behältnisse für die Studienmedikation sowie das äußere Erscheinungsbild der Avacopan- oder Prednison-Kapseln waren mit denen der jeweiligen Placebo-Kapseln äußerlich identisch. • Beschränkter Zugang zum Randomisierungs-Code: Das Studienpersonal, die Studienteilnehmer und Personal zur Überwachung der Studie sowie Biostatistiker und Datenmanager, welche an der Datenanalyse der Studie beteiligt waren, blieben über die Studie hinweg verblindet. • Das Laborpersonal, das die pharmakokinetischen Auswertungen durchführte, war nicht verblindet. Potenziell entblindende Resultate über die Avacopan-Plasmakonzentration wurden dem verblindeten Studienpersonal allerdings nicht zugänglich gemacht. • Daten der Wirksamkeits-Endpunkte mit potenziell entblindenden Informationen wurden dem Studienpersonal, den Studienteilnehmern, dem Personal zur Überwachung der Studie sowie den Biostatistikern und Datenmanagern nicht zugänglich gemacht, es sei denn, es geschah zu Sicherheitszwecken. <p>Die Randomisierung wurde zentral über ein IVRS / IWRS unter Verwendung eines Minimierungsalgorithmus durchgeführt. Um die Verblindung zu schützen, war das Randomisierungsprogramm für direkt an der Studie beteiligtes Personal nicht zugänglich.</p> <p>Die Verblindung der Gruppenzuteilung blieb bestehen, bis die Datenbanken der Studie bereinigt und geschlossen worden waren. Daraufhin wurde die Entblindung dem darauf geschulten Studienpersonal überlassen.</p> <p>Eine individuelle Entblindung konnte nur aufgrund eines unerwünschten Ereignisses geschehen, welches das Wissen über die genaue Studienmedikation unabdingbar machte, um eine angemessene Behandlung einleiten zu können. In solchen Fällen war umgehend eine Person des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienüberwachungspersonals über die vorzeitige Entblindung zu informieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Keine näheren Angaben. Die Randomisierung innerhalb der einzelnen Strata fand mittels IVRS/IWRS (Interactive voice response system/interactive web response system) statt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Studie war eine doppelblinde, Double-Dummy Studie. Die Verblindung der Studienbeteiligten wurde durch folgende Maßnahmen erreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studienmedikamentenflaschen und das Erscheinungsbild der Kapsel für Avacopan und sein entsprechendes Placebo sowie Prednison und das entsprechende Placebo waren identisch • Eingeschränkter Zugang zum Randomisierungscode: Das Personal der Studie, die Studienteilnehmer, das für die Studienüberwachung verantwortliche Personal und die an der Datenanalyse der Studie beteiligten Biostatistiker und Datenmanager blieben für die Dauer der Studie blind. • Während das Laborpersonal, das die PK-Assays durchführt, nicht blind für die Behandlungsaufgabe war, wurden unverblindete Avacopan-Plasmakonzentrationsergebnisse nicht mit dem Personal der Studienstation oder dem Studienteam, die direkten Kontakt mit Studienorten während der Studie haben, geteilt. • Wirksamkeitsdaten, die möglicherweise nicht verblindet waren, z. B. Anti-PR3- und Anti-MPO-Antikörper, Urin-MCP-1: Kreatinin-Verhältnis-, UACR-, WBC- und Neutrophilenzählungsdaten innerhalb des normalen Bereichs und hsCRP-Daten wurden nicht verfügbar gemacht für die Untersuchung von Baustellenpersonal, Studienteilnehmern, Mitarbeitern, die für das Monitoring von Studien verantwortlich sind, sowie von Biostatistikern und Datenmanagern während der Studie, außer zur Sicherheitsüberwachung. • Die zugewiesene Behandlung für die einzelnen Patienten wurde dem Studienpersonal, dem Untersucher und den Patienten selbst nicht mitgeteilt, bis die Studiendatenbank bereinigt und verschlossen worden war. • Ausgewiesene Studienmitarbeiter erhielten Anweisungen, wie sie die individuelle Behandlung der Patienten entblinden können. Die individuelle Behandlungsaufgabe könnte nur im Falle eines unerwünschten Ereignisses entblindet worden sein, das die Kenntnis der Studienmedikation erfordert, die der Patient erhält, um eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>angemessene Behandlung oder Behandlung des unerwünschten Ereignisses zu gewährleisten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein externer DMC wurde vor Beginn der Studie gebildet. Das DMC bestand aus zwei unabhängigen Ärzten und einem Biostatistiker. Die Mitglieder haben die Daten im Laufe der Studie in unverblindeter Form regelmäßig überprüft. Das DMC gab dem Sponsor Empfehlungen bezüglich der weiteren Durchführung der Studie. Das DMC arbeitete gemäß einer Charta, die vor Beginn der Studie entwickelt wurde. • Es gab 5 DMC-Treffen: eine organisatorische Kick-off-Sitzung und 4 Sitzungen im Verlauf der Studie. Ad-hoc-Meetings sollten geplant werden, wenn unerwartete Sicherheitsereignisse auftreten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studie wurde im double dummy-Design durchgeführt. Die Studienmedikamentenflaschen und das Erscheinungsbild der Kapsel für Avacopan und sein entsprechendes Placebo sowie Prednison und das entsprechende Placebo waren identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für die Zwecke der Untersuchung der Wirksamkeitsdaten wurde für die Analyse die Intent-to-Treat (ITT) -Population herangezogen. Diese umfasste alle Patienten, die randomisiert worden waren, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und von welchem mindestens eine BVAS-Bewertung außer der Baseline-Erhebung vorlag. Die Sicherheitspopulation (safety population), welche für die Sicherheitsdaten analysiert wurde, umfasste alle Patienten, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Die Daten wurden deskriptiv nach Behandlungsgruppe, Stufe der Studie und schrittübergreifend zusammengefasst. Bei kontinuierlichen Variablen umfasste die Statistik die Stichprobengröße, den Mittelwert, den Median, die Standardabweichung, den Standardfehler des Mittelwerts, das Minimum und das Maximum. Kontinuierliche Variablen mit verzerrten Verteilungen wurden für die Analyse log-transformiert, einschließlich UACR, Urin-RBC-Zahl, MCP-1-Kreatinin-Verhältnis im Urin und hsCRP. Für diese Variablen wurde statt einer Standardabweichung der geometrische Mittelwert berichtet. Häufigkeiten und Prozentzahlen wurden für kategoriale Variablen angegeben. Alle Daten wurden in Datenlisten angezeigt. In den Analysetabellen und -listen wurden die 3 Behandlungsgruppen als „Placebo + Volldosis-Prednison“, „CCX168 + niedrigdosiertes Prednison“ und „CCX168+ kein Prednison“ bezeichnet. Für Zusammenfassungen und Analysen, für die alle zur Avacopan-Behandlung randomisierten Patienten zusammengefasst wurden, wurde die Behandlungsgruppe als All AVACOPAN bezeichnet. Die Gruppe „CCX168 + niedrigdosiertes Prednison“ umfasste alle Stufe-1-Patienten, die zu Avacopan, und alle Stufe-3-Patienten, die randomisiert der Gruppe C zugeteilt wurden. Die Gruppe „CCX168 + kein Prednison“ umfasste alle Stufe-2-Patienten, die randomisiert für Avacopan, und alle Stufe-3-Patienten. Daten für Patienten aus den Stufen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1, 2 und 3 wurden für Zwecke der Zusammenfassung und Analyse kombiniert. Die Daten wurden getrennt für die Cyclophosphamid- und Rituximab-Strata präsentiert.</p> <p>Primäre Endpunkt-Analyse</p> <p>Die primäre Analyse zum Therapieansprechen wurde in allen 3 Stufen durchgeführt. Der Anteil der Patienten, bei denen während der 84-tägigen Behandlungsperiode ein um 50 % verringerter BVAS-Wert verzeichnet wurde, wurde berechnet, um jede Avacopan-Gruppe mit der Placebogruppe (momentaner Therapiestandard) zu vergleichen. Fehlte das Ergebnis von Tag 85 bei einem Patienten, wurde das letzte Post-Randomisierungs-BVAS-Ergebnis bei der Behandlung verwendet, es sei denn, die Person hatte eine Verschlechterung der AAV-Aktivität oder benötigte eine Rettungsbehandlung. In letzteren Fall wurde der Patient als Non-Responder betrachtet. Wenn die Untergrenze des 1-seitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) für die Differenz (Avacopangruppe - Kontrollgruppe) größer als -0,20 war, wurde die jeweilige Avacopan-Gruppe als der Placebogruppe nicht unterlegen erachtet.</p> <p>Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls über 0,0 lag, wurde die jeweilige Avacopan-Gruppe bezüglich des Therapieansprechens als der Placebo-Gruppe überlegen betrachtet. Zum Zweck der Datenpräsentation wurden zweiseitige 90 %-KI angezeigt, da die Untergrenze des 1-seitigen 95 %-KI identisch mit der Untergrenze des 2-seitigen 90 %-KI war. Die p-Werte aus den Hypothesentests der Nicht-Unterlegenheit ($H_1: p_1 - p_2 > -0,2$) und der Überlegenheit ($H_1: p_1 - p_2 > 0$) wurden ebenfalls dargestellt. Die primäre Analyse umfasste alle Patienten in allen 3 Stufen.</p> <p>Ähnliche Analysen wurden durchgeführt, um die Gruppe „All CCX168“, also die zusammengefasste Betrachtung beider Avacopan-Studienarme, mit der Placebogruppe zu vergleichen. Zusätzlich wurden die Analysen für alle Versuchspersonen in den Stufen 1 und 2 sowohl getrennt als auch kombiniert durchgeführt. Für diese Analysen wurden KI und p-Werte aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht angezeigt. Die Analysen der BVAS-Werte wurden für den 168-tägigen Studienzeitraum wiederholt. Wenn für diese Analyse das Ergebnis von Tag 169 fehlte, wurde das letzte Ergebnis nach Tag 85 verwendet, es sei denn, die AAV des Patienten hatte sich verschlechtert oder der Patient benötigte eine Rettungsbehandlung. Im letzteren Fall wurde der Patient als Non-Responder betrachtet.</p> <p>Sekundären Endpunkt-Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kategorische Variablen wurden mit dem gleichen Ansatz wie der primäre Wirksamkeitsendpunkt analysiert. Darunter fielen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Das renale Therapieansprechen bei Patienten mit Hämaturie und Albuminurie zu Beginn der Studie und an den Tagen 85 und 169

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Die Krankheitsremission (gemessen anhand des BVAS) an den Tagen 85 und 169. <p>Ergebnisse für Patienten, die an den Tagen 85 und 169 ANCA-negativ (auf Proteinase 3 und Myeloperoxidase) waren, wurden nur mit nicht-inferentiellen statistischen Analysen zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quantitative Wirksamkeitsvariablen wurden bei jedem Besuch hinsichtlich ihrer Rohwerte und auch hinsichtlich ihrer absoluten und/oder prozentuale Veränderungen gegenüber der Baseline zusammengefasst. • Gemischte Modelle für wiederholte Messungen (MMRM) wurden verwendet, um die Behandlungsgruppen während der 84-tägigen Behandlungsperiode bzw. der gesamten 168-tägigen Studienperiode zu vergleichen. • Für zusammengefasste Analysen der Schritte 1 bis 3 wurden als Faktoren die Behandlungsgruppe, die Visite, die Behandlung-Visite-Interaktion, der AAV-Krankheitsstatus (neu diagnostiziert oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (PR3 oder MPO) miteingeschlossen. Der Baseline-Wert diente als Kovariate. Für Analysen der kombinierten Schritte 1 und 2 wurden gleich verfahren. Die Darstellungen der MMRM-Analysen enthielten sowohl die Werte zu jeder einzelnen Visite und darüber hinaus die zusammengefassten Ergebnisse für den jeweiligen Studienabschnitt. P-Werte zur Gegenüberstellung der Behandlungsarme wurden dargestellt, so auch die 95 %-Konfidenzintervalle für die Gruppenunterschiede. • Neben MMRM-Analysen wurde auch eine Analyse der Kovarianz (ANCOVA) durchgeführt, um die Behandlungsgruppen hinsichtlich der absoluten und/oder prozentualen Veränderung gegenüber der Baseline bei jedem Besuch, dem Ende des 84-tägigen Behandlungszeitraums und dem Ende des 168-tägigen Studienzeitraums zu vergleichen. Wurde die Analyse über die Schritte 1 bis 3 in Kombination gerechnet, so wurden als Faktor-Variablen der AAV-Krankheitsstatus (neu diagnostiziert oder rezidivierend) und die ANCA-Positivität (PR3 oder MPO) herangezogen. Zusätzlich diente der Baseline-Wert als Kovariate. Gleiches galt für die Analyse der Kombination von Schritt 1 und 2. Wurde Schritt 3 einzeln analysiert, kam als Faktor nebst den genannten die genutzte Standardmedikation (Rituximab oder Cyclophosphamid) hinzu. Die auf diese Weise zu analysierenden Variablen umfassten: <ul style="list-style-type: none"> ○ die absoluten und prozentualen BVAS-Veränderungen gegenüber der Baseline ○ die absoluten und prozentualen eGFR-Veränderungen gegenüber der Baseline (MDRD-Formel) ○ das Verhältnis und die prozentualen Veränderungen der unrinären RBC-Zahl gegenüber der Baseline (nur bei Patienten mit Hämaturie zur Baseline)

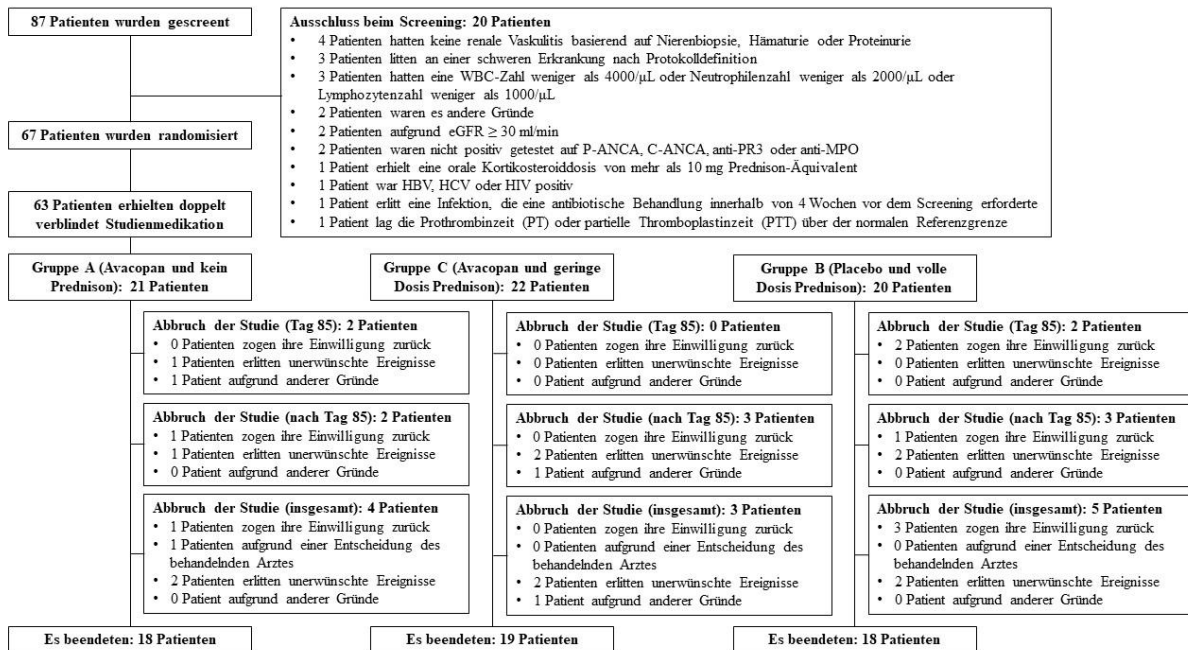
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ absolute und prozentuale Veränderungen der urinären ACR-Werte gegenüber der Baseline (nur bei Patienten mit Albuminurie zur Baseline) ○ absolute und prozentuale Veränderungen des VDI-Wertes gegenüber der Baseline ○ absolute und prozentuale Veränderungen des SF-36 gegenüber der Baseline gegenüber der Baseline (für alle Domänen- und Summenwerte; nur Patienten aus Schritt 3) ○ absolute und prozentuale Veränderungen sowohl der VAS- als auch der Index-Werte des EQ-5D-5L gegenüber der Baseline (für alle Domänen- und Summenscores; nur Patienten aus Schritt 3) ○ das Verhältnis und die prozentualen Veränderungen der Serum-hsCRP-Werte gegenüber der Baseline ○ das Verhältnis und die prozentualen Veränderungen der ANCA-Werte (anti-PR3 und anti-MPO) gegenüber der Baseline ○ absolute und prozentuale Veränderungen der Serum- und urinären Biomarker-Werte gegenüber der Baseline <ul style="list-style-type: none"> • Die MMRM-Analysen wurden sowohl für den renalen Subscore des BVAS als auch für den nicht-renalen Subscore des BVAS durchgeführt (nur für die ITT-Population). • Der prozentuale Anteil der Patienten, die während der 84-tägigen Behandlungsperiode eine RBC-Zahl $\leq 5/\text{HPF}$ erreichten, wurde zusammengefasst. Es wurden dabei die p-Werte der Nicht-Unterschiedlichkeit der Gruppen (H1: $p_1 - p_2 \neq 0$) berichtet. Für jede Behandlungsgruppe wurden Kaplan-Meier-Schätzer des 25. Perzentils, des Medians und des 75. Perzentils für den Tag des ersten Auftretens errechnet und die Behandlungsgruppen mittels eines Logrank-Tests verglichen. • Die Analysen wurden für den 168-tägigen Studienzeitraum sowie für bestimmte Untergruppen (siehe Abschnitt 12b) wiederholt. • Ähnliche Analysen wurden für den Endpunkt „RBC $< 30/\text{HPF}$“ und den Endpunkt „Reduktion von Rückfällen“ (Auftreten von Rettungsbehandlungen mit Glukokortikoiden) durchgeführt. Für die Analyse- oder Rettungsbehandlung wurden alle Patienten, die vor dem Tag 92 (Tag 85 + 7 Tage) Rettungsmedikation erhielten, als erfolglos behandelt betrachtet. • Zusammenfassungen der Dosis und Dauer des im Rahmen des Studienplans verabreichten Prednisons, das während der 84-tägigen Behandlungsperiode und der 168-tägigen Studienperiode entnommen wurden, wurden für die gesamte Studienpopulation und für jede der angegebenen Untergruppen bereitgestellt. Ähnliche Zusammenfassungen wurden für eine totale systemische Glukokortikoid-Behandlung, kumulative Cyclophosphamid-Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und kumulative Rituximab-Behandlung (nur Schritt 3) erstellt. Die wichtigsten Wirksamkeitsanalysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Sensitivitätsanalysen könnten auch ohne Patienten mit größeren Protokollabweichungen durchgeführt worden sein.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Untergruppen durchgeführt, werden aber nicht separat im Dossier aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Nierenerkrankung zu Beginn der Studie • Patienten ohne Nierenerkrankung zu Beginn der Studie • Patienten, die eine Cyclophosphamid-Hintergrundbehandlung erhielten • Patienten, die eine Rituximab-Hintergrundbehandlung erhielten • Patienten mit neu diagnostizierter Krankheit • Patienten mit rezidivierender Krankheit • Patienten mit Myeloperoxidase-(MPO)-positiver Erkrankung • Patienten mit Proteinase 3-(PR3)-positiver Erkrankung • Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) • und Patienten mit mikroskopischer Polyangiitis (MPA) <p>Für alle Subgruppenanalysen wurden KI und p-Werte dargestellt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-13 dargestellt.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Insgesamt wurden 67 Patienten randomisiert (Randomisierungspopulation).</p> <p>b) Von den 67 Patienten, die randomisiert wurden, haben insgesamt 55 Patienten Studie bis zum Ende durchlaufen.</p> <p>c) Die ITT-Population, welche zur Analyse des primären Zielkriteriums genutzt wurde, umfasst 63 Patienten.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Gruppe „Placebo + hoch dosiertes Prednison“ (randomisiert: n = 23) besteht die ITT-Population aus 20 Patienten, wovon 18 die Studie abgeschlossen haben. Insgesamt sind fünf Patienten frühzeitig ausgeschieden, zwei davon vor Tag 85, da sie ihre Zustimmung zurückzogen. Drei der Patienten schieden nach Tag 85 aus, einer davon hatte seine Zustimmung zurückgezogen, zwei weitere Patienten hatten ein unerwünschtes Ereignis.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In der Gruppe „Avacopan + niedrig dosiertes Prednison“- wurden insgesamt 22 Patienten randomisiert, davon befinden sich alle in der ITT-Population. 19 der Patienten haben die Studie abgeschlossen. Insgesamt sind drei der Patienten vorzeitig ausgeschieden nach Tag 85, zwei der Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen und ein Patient aufgrund der Steroid-Rettungsbehandlung.</p> <p>In der Gruppe „Avacopan + kein Prednison“ wurden insgesamt 22 Patienten randomisiert, davon befanden sich 21 Patienten in der ITT-Population und 18 Patienten haben die Studie abgeschlossen. Vier der Patienten wurden vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen, zwei davon vor Tag 85. Davon wurde bei einem Patienten die Entscheidung durch den Arzt getroffen, beim zweiten kam es zu einem unerwünschten Ereignis. Zwei der Patienten schieden nach Tag 85 aus, davon zog ein Patient seine Zustimmung zurück und der andere Patient hatte ein unerwünschtes Ereignis.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde am 27.09.2011 initiiert und am 18.01.2016 durch die letzte Nachbeobachtungs-Visite des letzten Patienten beendet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet, es kam zu keinem vorzeitigen Abbruch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-13: Patientenfluss der Studie CLEAR



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-251 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADVOCATE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of CCX168 (Avacopan) in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis treated concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine	Studienbericht
	Studienprotokoll
	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der ADVOCATE-Studie handelt es sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte und doppelblinde Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung wurden mittels IRT System durchgeführt. Dabei wurde ein Minimalisierungs-Algorithmus genutzt. Der Randomisierungscode war nicht für das Studienpersonal zugänglich, das Kontakt mit den Studienzentren hatte oder an der Datenverwaltung und -analyse beteiligt war.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war doppelblind, entsprechend waren Patient und behandelnde Person verblindet. Ebenso waren die Prüfarzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet. Die Behandlungszuweisungen blieben ebenfalls verblindet. Die Kapseln von Avacopan bzw. Prednison und den entsprechenden Placebos waren optisch identisch.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte zentral über ein interaktives IRT-System und Minimierungsalgorithmus. Die Studie war doppelblind, entsprechend waren der Patient und die behandelnden Personen verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der ADVOCATE-Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelblinde Studie. Randomisierung und Verblindung wurden mittels IRT System durchgeführt. Dabei wurde ein Minimalisierungs-Algorithmus genutzt. Patienten, behandelnde Personen sowie die Sponsoren der Studie und sonstiges Studien-Personal waren verblindet. Der Randomisierungscode war diesen Personen unbekannt. Von der Verblindung ausgenommen war das Laborpersonal; Ergebnisse und Daten, die die Verblindung potenziell gefährden könnten, wurden allerdings keiner der verblindeten Gruppen zugänglich gemacht. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Ein potenziell verzerrender Faktor könnte durch individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes für Cyclophosphamid oder Rituximab entstehen. Abschließend wird das Verzerrungspotential beider Studien als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Therapieansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt Therapieansprechen wurde mit Hilfe des etablierten BVAS erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Anhaltende Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt anhaltende Remission wurde mit Hilfe des etablierten BVAS erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Frühe Remission

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt frühe Remission wurde mit Hilfe des etablierten BVAS erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Rezidive

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Beim Endpunkt Rezidive wurde nach klinischen Standards die Anzahl der Patienten erfasst, die einen Rückfall der Erkrankung erlebten, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: GTI

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt Glukokortikoidtoxizität wurde mit Hilfe des etablierten GTI erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Bei dem Endpunkt nicht-studienbegleitende Glukokortikoide wurde nach klinischen Standards die Anzahl der Patienten ermittelt, die im Studienverlauf nicht-studienbegleitenden Glukokortikoide erhielten, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Nierenfunktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt Nierenfunktion wurde anhand von laborparametrischen Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass eine Verzerrung aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung nicht zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Albuminurie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt Albuminurie wurde anhand von laborparametrischen Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass eine Verzerrung aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung nicht zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Entzündungsaktivität der Niere

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere wurde anhand von laborparametrischen Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass eine Verzerrung aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung nicht zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Organschäden

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt Organschäden wurde mit Hilfe des etablierten VDI erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: ANCA-Status

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Bei dem Endpunkt ANCA-Status wurde anhand etablierter laborparametrischer Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte der ANCA-Status erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des etablierten Fragebogens EQ-5D-5L erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Allgemeine Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt allgemeine Lebensqualität wurde mit Hilfe des etablierten Fragebogens SF-36 erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der Sicherheitspopulation berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-252 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLEAR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of CCX168 in subjects with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis on background Cyclophosphamide or Rituximab treatment	Studienbericht
	Studienprotokoll
	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der CLEAR-Studie handelt es sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte und doppelblinde Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interactive Web Response System bzw. Interactive Voice Response System (IWRS/IVRS) unter Verwendung eines Minimierungsalgorithmus.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war doppelblind, entsprechend waren Patient und behandelnde Person verblindet. Ebenso waren die Prüfarzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet. Um die Verblindung zu schützen, war der Randomisierungsplan dem direkt an der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Flaschen der Studienmedikation und das Aussehen der Kapseln für Avacopan und das entsprechende Placebo, sowie Prednison und das dazugehörige Placebo waren identisch.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war doppelblind, entsprechend waren der Patient und die behandelnden Personen verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Bei der CLEAR-Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 2-Studie über insgesamt 24 Wochen (unterteilt in eine Behandlungsphase und eine Nachbeobachtungsphase von je 12 Wochen). Randomisierung und Verblindung wurden mittels IVRS/IWRS durchgeführt. Dabei wurde ein Minimalisierungs-Algorithmus genutzt. Patienten, behandelnde Personen sowie die Sponsoren der Studie und sonstiges Studien-Personal waren verblindet. Von der Verblindung ausgenommen war das Laborpersonal; Ergebnisse und Daten, die die Verblindung potenziell gefährden könnten, wurden allerdings keiner der verblindeten Gruppen zugänglich gemacht. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Ein potenziell verzerrender Faktor könnte durch individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes für Cyclophosphamid oder Rituximab in der dritten Studienphase entstehen. Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie CLEAR als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Therapieansprechen****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:Die Endpunkterheber waren verblindet.**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLEAR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt Therapieansprechen wurde mit Hilfe des etablierten BVAS erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLEAR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Bei dem Endpunkt nicht-studienbegleitende Glukokortikoide wurde nach klinischen Standards die Anzahl der Patienten ermittelt, die im Studienverlauf nicht-studienbegleitenden Glukokortikoide erhielten, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLEAR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Beim Endpunkt kumulative Glukokortikoid-Dosis wurde die absolute kumulative Dosis der Studienmedikation und sämtlicher verabreichten systemischer Glukokortikoiden angegeben, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Nierenfunktion

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLEAR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt Nierenfunktion wurde anhand von laborparametrischen Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass eine Verzerrung aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung nicht zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Albuminurie

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLEAR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt Albuminurie wurde anhand von laborparametrischen Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass eine Verzerrung aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung nicht zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Entzündungsaktivität der Niere

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLEAR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere wurde anhand von laborparametrischen Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass eine Verzerrung aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung nicht zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Organschäden

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLEAR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt Organschäden wurde mit Hilfe des etablierten VDI erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: ANCA-Status

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLEAR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Bei dem Endpunkt ANCA-Status wurde anhand etablierter laborparametrischer Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte der ANCA-Status erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLEAR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des etablierten Fragebogens EQ-5D-5L erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Allgemeine Lebensqualität

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLEAR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt allgemeine Lebensqualität wurde mit Hilfe des etablierten Fragebogens SF-36 erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLEAR handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurde mittels Verblindung ausgeschlossen. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der Sicherheitspopulation berichtet wurden. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.
