

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Avacopan

Dossierbewertung vom 16. Mai 2022

Datum des Amendments: 7. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	6
3 Liste der verwendeten Quellen	7
4 Endpunkte und statistische Methoden	8
5 Ergebnisse.....	10
5.1 Morbidität.....	10
5.2 Lebensqualität	11
Referenzen	13

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anwendung von Glukokortikoiden (Gesamtdosis des kumulierten Prednison-Äquivalents in mg) nach Studienphase in der Studie ADVOCATE; ITT-Population.....	8
Tabelle 2: Responderanalyse für den Endpunkt „Cushingschwelle“	9
Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population.....	10
Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (SF-36) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population	11

Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
AZA	Azathioprin
CYC	Cyclophosphamid
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MCS	Mental Component Summary
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PCS	Physical Component Summary
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PR3	Proteinase 3
RTX	Rituximab
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

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

Die Bewertung erfolgt gemäß Zulassungsstatus für folgende Indikation:

Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer schweren aktiven Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischen Polyangiitis (MPA).

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 30 mg Avacopan (3 Hartkapseln zu je 10 mg), eingenommen zweimal täglich, morgens und abends, zu den Mahlzeiten.

Avacopan sollte in Kombination mit einer Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapie wie folgt eingenommen werden:

- Rituximab (RTX) als 4 wöchentlich i. v. angewendete Dosen oder
- i. v. oder oral angewendetes Cyclophosphamid (CYC) über 13 oder 14 Wochen, gefolgt von oralem Azathioprin (AZA) oder Mycophenolat-Mofetil (MMF) und
- Glukokortikoide wie klinisch indiziert.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 11.02.2022 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht.

Für die Nutzenbewertung wurde die zulassungsbegründende Studie ADVOCATE herangezogen. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter oder rezidivierender GPA oder MPA im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach den drei Faktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) einer Behandlung mit Avacopan (n = 166) oder mit Prednison (n = 165), jeweils in Kombination mit CYC (i. v. oder oral), gefolgt von AZA oder MMF, oder mit RTX (i. v.) zugeteilt wurden.

Die Nutzenbewertung wurde am 16.05.2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und der Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 27.06.2022 statt, in der offene Fragen zu in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Das vorliegende Amendment wurde erstellt, da der pU für die Beurteilung der klinischen Relevanz der Effektschätzer aus Analysen kontinuierlicher Daten standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) in Form von Hedges'g aufgrund von in der Nutzenbewertung adressierten Diskrepanzen neu berechnet und Ergebnisse aus einer Responderanalyse für den im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme neu definierten Endpunkt „Cushingschwelle“ präsentiert hat.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Darstellung von Hedges'g für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (SF-36) und um Bewertung und Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt „Cushingschwelle“.

Der pU hat im Nachgang zur mündlichen Anhörung keine Relativen Risiken für alle dichotomen Endpunkte, adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung nachgereicht.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 07.06.2022 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung neu berechneten Hedges' g für die 2 Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (SF-36) dargestellt und die Ergebnisse aus der Responderanalyse für den Endpunkt „Cushingschwelle“ bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Avacopan wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 07.06.2022 [2]
- Nutzenbewertung zu Avacopan [1]

4 Endpunkte und statistische Methoden

Einschätzung der Auswertung des Endpunkts „Cushingschwelle“

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme hat der pU die „Cushingschwelle“ als neuen Endpunkt definiert. In post hoc Analysen hat der pU, gemäß seiner Ausführung in der Stellungnahme, den Anteil an Patientinnen und Patienten ermittelt, bei denen die durchschnittliche Einnahme von Glukokortikoiden von $\geq 7,5$ mg/Tag zwischen Tag 1 und Woche 26 auf $< 7,5$ mg/Tag zwischen Woche 26 und Woche 52 reduziert werden konnte.

Die im Stellungnahmeverfahren seitens des pU präsentierten Daten widersprechen den in der Nutzenbewertung dargestellten und im Studienbericht berichteten Daten zur Anwendung von Glukokortikoiden (siehe Anmerkungen unten). Hinzukommend ist fraglich, inwieweit sich mit der post hoc durchgeführten Auswertung eine Aussage zur längerfristigen Unterschreitung der Cushingschwelle treffen lässt. Es kann bei einem Einsatz von Glukokortikoiden in einer täglichen Dosis, die bei einer Person gemittelt über einem Zeitraum von 26 Wochen $< 7,5$ mg/Tag beträgt, nicht geschlussfolgert werden, an wie vielen Tagen ebenjene Person Glukokortikoide ober- oder unterhalb der Cushingschwelle eingenommen hat. Aufgrund dessen wird die vom pU mit dem Stellungnahmeverfahren eingereichte Auswertung für den Endpunkt „Cushingschwelle“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Im Folgenden werden die Diskrepanzen, die sich aus einem Vergleich der Ausführungen des pU zur Auswertung des Endpunkts „Cushingschwelle“ mit den Angaben im Studienbericht zur Gabe von Glukokortikoiden ergeben, erläutert.

Ab Tag 1 bis Woche 26 erhielten alle 164 Patientinnen und Patienten des Prednison-Arms eine Glukokortikoid-Behandlung. Dabei war der Großteil der Anwendung von Glukokortikoiden auf den, gemäß Protokoll vorgesehenen, Prednison-Behandlungszyklus zurückzuführen. Sämtliche Patientinnen und Patienten des Prednison-Arms erhielten 60 mg Prednison täglich ab Tag 1 mit Ausschleichen über 20 Wochen auf 0 mg und demnach eine Glukokortikoid-Dosis oberhalb der Cushingschwelle.

Tabelle 1: Anwendung von Glukokortikoiden (Gesamtdosis des kumulierten Prednison-Äquivalents in mg) nach Studienphase in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE Glukokortikoide (Gesamtdosis in mg)	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Tag 1 bis Woche 26¹⁾		
Einnahme von Glukokortikoiden, n (%)	143 (86)	164 (100)
MW (SD)	1.245,5 (1.737,4)	3.192,5 (1.173,8)
Median (min; max)	430,0 (20; 8.555)	2.846,9 (760; 10.465)
Woche 26 bis Behandlungsende²⁾		
Einnahme von Glukokortikoiden, n (%)	44 (27)	64 (39)
MW (SD)	1.041,2 (907,2)	1.184,2 (1.063,0)
Median (min; max)	920,5 (3; 3.890)	932,5 (10; 5.208)

¹⁾ Im Prednison-Arm war der Großteil der Anwendung von Glukokortikoiden auf den im Protokoll vorgesehenen Prednison-Behandlungszyklus zurückzuführen (MW (SD): 2.389,2 (624,3); Median (min; max): 2.447,5 (360; 6.545)).

²⁾ Behandlungsende entspricht Woche 52 oder dem Zeitpunkt, zu dem eine Person die Studie vorzeitig beendet hat.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Für den Prednison-Arm gibt der pU als Nenner für die Responderanalyse allerdings eine Anzahl von 154, statt 164, Patientinnen und Patienten an. Im Avacopan-Arm erhielten, laut Angaben

zur Anwendung von Glukokortikoiden im Studienbericht, bis Woche 26 143 Patientinnen und Patienten Glukokortikoide. Somit können maximal 143 Personen Glukokortikoide oberhalb der Cushingschwelle erhalten haben. Der pU bezieht sich im Nenner für die Responderanalyse jedoch auf 155 Personen im Avacopan-Arm.

Darüber hinaus wurden ab Woche 26 nur noch 64 Patientinnen und Patienten im Prednison-Arm mit Glukokortikoiden behandelt. Da 154 von 164 Patientinnen und Patienten im Prednison-Arm ab Woche 26 weiterhin unter Beobachtung standen, lässt sich ableiten, dass 90 Personen keine Behandlung mit Glukokortikoiden zwischen Woche 26 und Woche 52 erhielten. Der pU macht im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme die Angabe, dass Patientinnen und Patienten ohne Einnahme von Glukokortikoiden ab Woche 26 als Responder gewertet wurden. In der post hoc durchgeführten Analyse wurden seitens des pU jedoch nur 9, statt 90, Personen als Responder gewertet. Auf Basis der Ausführungen des pU ist nicht nachvollziehbar, auf welchen Daten die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichte Auswertung des Endpunkts „Cushingschwelle“ beruht.

Tabelle 2: Responderanalyse für den Endpunkt „Cushingschwelle“

Studie ADVOCATE Cushingschwelle	Avacopan N = 155	Prednison N = 154
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (14)	9 (6)
RR [95 %-KI]; p-Wert ¹⁾	2,43 [1,16; 5,10]; p = 0,014	

¹⁾ Der pU macht in der schriftlichen Stellungnahme keine Angaben zu dem verwendeten statistischen Test und ob eine Berechnung adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) erfolgte.

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; KI: Konfidenzintervall; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Proteinase 3; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; RTX: Rituximab

5 Ergebnisse

5.1 Morbidität

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“, erfasst über die EQ-5D-VAS, zeigte sich zu Woche 26 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, zu Woche 52 allerdings ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison (LS-MD = 5,9 (95 %-KI: [2,3; 9,6])); $p = 0,002$).

Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Es lässt sich demnach nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und einem Subgruppenmerkmal zeigte sich für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ nicht.

Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE EQ-5D-VAS ¹⁾	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	166 (100) 65,8 (19,5)	162 (99) 63,4 (22,7)
Änderung zu Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	150 (90) 9,1 (1,4)	153 (93) 5,5 (1,4)
LS-MD [95 %-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	3,6 [-0,1; 7,2]; 0,053	
Änderung zu Woche 52, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	149 (90) 13,0 (1,4)	146 (89) 7,1 (1,4)
LS-MD [95 %-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	5,9 [2,3; 9,6]; 0,002	
Hedges' g [95 %-KI]	0,37 [0,14; 0,60]	

¹⁾ höhere Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand

²⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Dosis der Studienmedikation.

³⁾ mittlere Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline pro Behandlungsgruppe

⁴⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i.v. vs. CYC i.v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate.

⁵⁾ Unterschied der mittleren Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline zwischen den Behandlungsgruppen, positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MPO: Myeloperoxidase; MW: Mittelwert; PR3: Proteinase 3; RTX: Rituximab; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

5.2 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, erhoben mittels der Summenscores des SF-36, zeigte sich für den MCS zu den Wochen 26 und 52 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für PCS zeigte sich sowohl zu Woche 26 (LS-MD = 3,1 (95%-KI: [1,2; 5,0]); p = 0,002) als auch zu Woche 52 (LS-MD = 2,4 (95%-KI: [0,4; 4,3]); p = 0,018) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan. Da das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt, lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und einem Subgruppenmerkmal zeigte sich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ nicht.

Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (SF-36) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE SF-36 ¹⁾	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Psychischer Summscore (MCS)		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	166 (100) 44,2 (12,7)	160 (98) 42,1 (13,3)
Änderung zu Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	154 (93) 4,8 (0,8)	147 (90) 3,3 (0,8)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert	1,6 [-0,6; 3,8]; 0,158	
Änderung zu Woche 52, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	148 (89) 6,4 (0,8)	144 (88) 4,7 (0,8)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	1,7 [-0,5; 3,9]; 0,133	
Körperlicher Summscore (PCS)		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	165 (99) 39,2 (10,3)	160 (98) 40,1 (10,5)
Änderung zu Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	153 (92) 4,4 (0,7)	147 (90) 1,3 (0,7)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert	3,1 [1,2; 5,0]; 0,002	
Hedges' g [95 %-KI]	0,36 [0,14; 0,59]	
Änderung zu Woche 52, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	147 (89) 5,0 (0,7)	144 (88) 2,6 (0,8)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	2,4 [0,4; 4,3]; 0,018	
Hedges' g [95 %-KI]	0,28 [0,05; 0,51]	

¹⁾ höhere Werte bedeuten höhere Lebensqualität

²⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Dosis der Studienmedikation.

³⁾ mittlere Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline pro Behandlungsgruppe.

⁴⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i.v. vs. CYC i.v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate.

⁵⁾ Unterschied der mittleren Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline zwischen den Behandlungsgruppen, positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz;

MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MPO: Myeloperoxidase; MW: Mittelwert; PR3: Proteinase 3; RTX: Rituximab; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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: Avacopan [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5490/2022-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Avacopan-D-778.pdf.
2. **Vifor Pharma Deutschland.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Avacopan [unveröffentlicht]. 07.06.2022.