

**Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020**

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

*Avacopan (Tavneos<sup>®</sup>)*

Fresenius Medical Care Nephrologica  
Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 02.09.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der ADVOCATE Studie (Woche 26).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28

### **Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
Abs.	Absatz
AIS	Aggregatorter Verbesserungsscore (aggregate improvement score)
ALP	Alkalische Phosphatase
Alpha-ID	Alpha-Identifikator
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCA	Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AZA	Azathioprin
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
bzw.	Beziehungsweise
C	Komplementkomponente (complement component)
C5aR	C5a-Rezeptor (complement component 5 a receptor)
ca.	Circa
CKD	Chronische Nierenkrankheit (chronic kidney disease)
CWS	Kumulativer Verschlechterungsscore (cumulative worsening score)
CYC	Cyclophosphamid
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Immunologie e.V.
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimensions Visuelle Analogskala
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology (früher: European League Against Rheumatism)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GC	Glukokortikoid (glucocorticoid)
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GTI	Glukokortikoid-Toxizitäts-Index
Halbs.	Halbsatz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HR	Hazard Ratio
inkl.	Inklusive
i. v.	Intravenös
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LS	Kleinstes Quadrat (least squares)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MCS	Mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität (mental component score)
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MMRM	Mixed effect model repeat measurement
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
N	Patientenzahl der Population
n	Anzahl der Patienten
NE	Nicht auswertbar (not evaluable)
OR	Odds Ratio
PCS	Körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität (physical component score)
p. o.	Oral (per os)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
RTX	Rituximab
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SEM	Standard error of the mean
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
VBDS	Vanishing-bile-duct-Syndrom
z. B.	Zum Beispiel
z. T.	Zum Teil
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

### 1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
Anschrift:	<p>Else-Kröner-Straße 1 61352 Bad Homburg vor der Höhe</p> <p>Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH wird vertreten durch die:</p> <p>Vifor Pharma Deutschland GmbH Gmunder Straße 25 81379 München</p>

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
Anschrift:	<p>100 - 101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex Frankreich</p>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Avacopan
<b>Handelsname:</b>	Tavneos®
<b>ATC-Code:</b>	L04AJ05
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42790
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	17441932 17441949 17441955
<b>ICD-10-GM-Code</b>	M31.3 (GPA) M31.7 (MPA)
<b>Alpha-ID</b>	I110135, I98785, I119340, I124819, I118345, I117493, I24163

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Tavneos ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) (siehe Abschnitt 4.2).	19.01.2022	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA	Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie unter Berücksichtigung von Immunsuppressiva in Kombination mit Glukokortikoiden

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Die Festlegung der zVT basiert auf einem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 15.10.2020 und dessen Niederschrift (Vorgangsnummer: 2020-B-217). Die darin festgelegte zVT ist in Tabelle 1-6 dargestellt. Da die Zulassung von Avacopan ausschließlich die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA berücksichtigt, was Patienten **mit** organ- und lebensbedrohlichen Manifestationen entspricht, wird im vorliegenden Dossier ausschließlich diese Patientenpopulation betrachtet. Im Rahmen einer klinischen Studie für die verschiedenen Therapiephasen werden vom G-BA die folgenden Wirkstoffe als geeignete Komparatoren für Avacopan angesehen:

RTX oder CYC jeweils in Kombination mit GC sowie AZA, MTX oder RTX jeweils in Kombination mit GC.

Die Wahl der eingesetzten Wirkstoffe ist dabei in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie patientenindividuell durch den Arzt zu treffen. Die Anwendung dieser Wirkstoffe wird detailliert in Modul 3 Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Avacopan ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Avacopan im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie unter Berücksichtigung von Immunsuppressiva in Kombination mit GC auf Grundlage der zulassungsbegründenden ADVOCATE Studie. Dabei handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, randomisierte, doppelblind kontrollierte, double-dummy Phase III Studie mit einer Studiendauer von 60 Wochen (52 Wochen Behandlungsdauer und acht Wochen Follow-up).

Für das Dossier wird die Auswertung der Endpunkte zu Woche 26 dargestellt. Die Darstellung zu Woche 26 wurde gewählt, da dies einen relevanten Zeitpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie zur Remissionsinduktion der GPA oder MPA darstellt. Mit der Datendarstellung der Endpunkte zu Woche 26 sind alle Anforderungen des G-BA gemäß Verfahrensordnung erfüllt und gemäß Studiendesign der ADVOCATE Studie erfolgt eine zulassungs-, leitlinien- und fachinformationskonforme Präsentation der Daten. Zusätzlich werden die Analysen zu Woche 52 zur Information berichtet.

Die nachfolgend dargestellten Endpunkttergebnisse der ADVOCATE Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan gegenüber Prednison, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, beziehen sich auf die Studienpopulation, die der Population gemäß Zulassung entspricht (Tabelle 1-7).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der ADVOCATE Studie (Woche 26)

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + SoC (N = 166)	Prednison + SoC (N = 164)	Avacopan + SoC vs. Prednison + SoC	Ausmaß des Zusatznutzens			
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert				
<b>Mortalität</b>							
Mortalität war in der ADVOCATE Studie nicht als separater Endpunkt definiert. Die Erhebung der Todesfälle erfolgte im Rahmen der SUE.							
<b>Morbidität</b>							
<u>Therapieansprechen (Remission)</u>							
Remission zu Woche 26	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 120/166 (72,3)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 115/164 (70,1)	RR: 1,031 [0,898; 1,185] 0,664	Zusatznutzen nicht belegt			
<u>Verwendung von Glukokortikoiden</u>							
<u>Glukokortikoid-Toxizitäts-Index (GTI)</u>							
Veränderung des GTI zu Woche 26							
Veränderung des GTI-AIS zu Woche 26	<u>MW (SD)</u> <u>Woche 13</u> 11,04 (37,15) <u>MW (SD)</u> <u>Woche 26</u> 11,86 (38,49)	<u>MW (SD)</u> <u>Woche 13</u> 24,15 (40,92) <u>MW (SD)</u> <u>Woche 26</u> 24,08 (45,22)	LS-MWD: -12,15 [-21,15; -3,15] <b>0,008</b> Hedges' g: -0,29 [-0,52; -0,07]	Zusatznutzen nicht belegt			
Veränderung des GTI-CWS zu Woche 26	<u>MW (SD)</u> <u>Woche 13</u> 26,71 (31,48) <u>MW (SD)</u> <u>Woche 26</u> 39,80 (38,77)	<u>MW (SD)</u> <u>Woche 13</u> 37,63 (35,47) <u>MW (SD)</u> <u>Woche 26</u> 56,74 (52,79)	LS-MWD: -16,83 [-25,74; -7,92] <b>&lt; 0,001</b> Hedges' g: -0,37 [-0,59; -0,14]	Zusatznutzen nicht belegt			
<u>Dosierung unterhalb der Cushing-Schwelle</u>							
Anteil Studienteilnehmer mit einer GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle zu Woche 26							
Es sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Anteils Studienteilnehmer mit einer GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag bzw. ≤ 7,5 mg/Tag zu Woche 26 zwischen dem Avacopan- und dem Prednison-Behandlungsarm aufgetreten.							
Es erreichten mehr Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Avacopan eine GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag bzw. GC-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag zu Woche 26 im Vergleich zu Prednison (GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag: 88,5 % vs. 83,3 %; GC-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag: 91,0 % vs. 84,0 %).							
<u>Anzahl Tage unterhalb der Cushing-Schwelle bis Woche 26</u>							
Anzahl Tage mit einer GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag bis Woche 26	<u>Tage mit Ereignis/</u> <u>Tage unter Risiko</u> <u>(Ereignisrate)</u> 24.229/29.237 (0,83)	<u>Tage mit Ereignis/</u> <u>Tage unter Risiko</u> <u>(Ereignisrate)</u> 9.376/29.218 (0,32)	Rate Ratio: 2,597 [2,282; 2,957] <b>&lt; 0,001</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + SoC (N = 166)	Prednison + SoC (N = 164)	Avacopan + SoC vs. Prednison + SoC	Ausmaß des Zusatznutzens	
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert		
Anzahl Tage mit einer GC-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag bis Woche 26	<u>Tagen mit Ereignis/Tagen unter Risiko (Ereignisrate)</u> 24.558/29.237 (0,84)	<u>Tagen mit Ereignis/Tagen unter Risiko (Ereignisrate)</u> 12.753/29.218 (0,44)	Rate Ratio: 1,938 [1,745; 2,153] <b>&lt; 0,001</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
Zeit bis zur ersten durchschnittlichen GC-Dosis/Tag unterhalb der Cushing-Schwelle					
Zeit bis zur ersten durchschnittlichen GC-Dosis $\leq 5$ mg/Tag	<u>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)</u> 28,00 [21,00; 28,00]	<u>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)</u> 119,00 [119,00; 126,00]	HR: 4,352 [3,408; 5,556] <b>&lt; 0,001</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
Zeit bis zur ersten durchschnittlichen GC-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag	<u>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)</u> 24,50 [21,00; 28,00]	<u>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)</u> 98,00 [NE; NE]	HR: 4,032 [3,171; 5,127] <b>&lt; 0,001</b>		
Darstellung von GC-bedingten Nebenwirkungen (vom Prüfarzt bewertet)					
Gesamtrate UE, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 98/166 (59,0)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 121/164 (73,8)	RR: 0,800 [0,681; 0,933] <b>0,004</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
Gesamtrate UE, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten und bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm auftraten	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 27/166 (16,3)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 65/164 (39,6)	RR: 0,410 [0,271; 0,599] <b>&lt; 0,001</b>		
UE nach SOC und PT, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten und bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm bis Woche 26 auftraten					
PT Gewicht erhöht	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 0/166 (0)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 14/164 (8,5)	Peto-OR <sup>g</sup> : 0,123 [0,042; 0,358] <b>&lt; 0,001</b>		
PT Muskelspasmen	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 1/166 (0,6)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 9/164 (5,5)	Peto-OR <sup>g</sup> : 0,191 [0,054; 0,670] <b>0,010</b>		
PT Schlaflosigkeit	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 8/166 (4,8)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 21/164 (12,8)	RR: 0,376 [0,161; 0,792] <b>0,009</b>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Nutzendimension Endpunkt Analyse</b>	<b>Avacopan + SoC (N = 166)</b>	<b>Prednison + SoC (N = 164)</b>	<b>Avacopan + SoC vs. Prednison + SoC</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	
	<b>Effektschätzer [95 %-KI]<sup>c,d,e,f</sup> p-Wert</b>				
<u>Beeinträchtigung der Nierenfunktion</u>					
Es sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Anteils Studienteilnehmer mit einer Verbesserung der eGFR um mind. 40 % zu Woche 26 bzw. des Anteils Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des CKD-Stadiums 4 oder 5 auf das CKD-Stadium 3 oder besser zu Woche 26 zwischen dem Avacopan- und dem Prednison-Behandlungsarm aufgetreten.					
Es erreichten mehr Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Avacopan eine Verbesserung der eGFR um mind. 40 % zu Woche 26 im Vergleich zu Prednison (20,7 % vs. 18,2 %). Es erreichten mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Avacopan eine Verbesserung des CKD-Stadiums 4 oder 5 auf das CKD-Stadium 3 oder besser zu Woche 26 im Vergleich zu Prednison (51,1 % vs. 43,3 %).					
<u>Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand EQ-5D VAS</u>					
Es sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Woche 26 bzw. des Anteils Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS $\geq$ 15 Punkte zu Woche 26 zwischen dem Avacopan- und dem Prednison-Behandlungsarm aufgetreten.					
Es erreichten halb so viele Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Avacopan eine Verschlechterung im EQ-5D VAS $\geq$ 15 Punkte zu Woche 26 im Vergleich zu Prednison (7,8 % vs. 14,0 %).					
<u>Hospitalisierung</u>					
Anteil Studienteilnehmer mit einer Hospitalisierung bis Woche 26	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 41/166 (24,7)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 57/164 (34,8)	RR: 0,711 [0,502; 0,993] <b>0,045</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
<u>Fazit zur Morbidität</u>					
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>					
SF-36					
Veränderung des PCS von Baseline zu Woche 26					
Veränderung des PCS von Baseline zu Woche 26	<u>MW (SEM)</u> 4,72 (0,70)	<u>MW (SEM)</u> 1,66 (0,70)	LS-MWD: 3,06 [1,12; 5,00] <b>0,002</b> Hedges' g: 0,28 [0,05; 0,50]	Zusatznutzen nicht belegt	
Anteil Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des PCS $\geq$ 9,4 Punkte zu Woche 26					
Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des PCS $\geq$ 9,4 Punkte zu Woche 26 aufgetreten.					
Es erreichten halb so viele Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Avacopan eine Verschlechterung des PCS $\geq$ 9,4 Punkte zu Woche 26 im Vergleich zu Prednison (6,5 % vs. 11,6 %).					
Veränderung des MCS von Baseline zu Woche 26					
Es sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Veränderung des MCS von Baseline zu Woche 26 aufgetreten.					

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + SoC (N = 166)	Prednison + SoC (N = 164)	Avacopan + SoC vs. Prednison + SoC	Ausmaß des Zusatznutzens	
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert		
Anteil Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des MCS ≥ 9,6 Punkte zu Woche 26					
Anteil Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des MCS ≥ 9,6 Punkte zu Woche 26	n <sup>a</sup> /N <sup>h</sup> (%) 12/154 (7,8)	n <sup>a</sup> /N <sup>h</sup> (%) 22/147 (15,0)	RR: 0,521 [0,258; 0,995] <b>0,048</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
<b>Fazit zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>					
<b>Sicherheit</b>					
<u>Gesamtraten der UE</u>					
Es sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtraten der UE zu Woche 26 aufgetreten. Für die meisten Gesamtraten (jegliche UE, SUE, schwere UE ( $\geq$ Grad 3), nicht schwere UE ( $\leq$ Grad 2) sowie UE, die zum Tod führten) liegt ein Behandlungsvorteil für Avacopan vor.					
<u>Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE</u>					
Es sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene UE zu Woche 26 aufgetreten. Für die Gesamtraten ohne krankheitsbezogene SUE bzw. schwere UE ( $\geq$ Grad 3) liegt ein Behandlungsvorteil für Avacopan vor.					
<u>UE nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind</u>					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT Lymphopenie	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 3/166 (1,8)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 18/164 (11,0)	RR: 0,165 [0,039; 0,475] <b>&lt; 0,001</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
SOC Endokrine Erkrankungen					
Jegliche PT	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 4/166 (2,4)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 19/164 (11,6)	RR: 0,208 [0,061; 0,539] <b>&lt; 0,001</b>		
SOC Augenerkrankungen					
Jegliche PT	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 17/166 (10,2)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 35/164 (21,3)	RR: 0,480 [0,273; 0,807] <b>0,005</b>		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Jegliche PT	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 90/166 (54,2)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 69/166 (42,1)	RR: 1,289 [1,029; 1,627] <b>0,027</b>		
SOC Untersuchungen					
PT Gewicht erhöht	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 0/166 (0)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 15/164 (9,1)	Peto-OR: 0,122 <sup>g</sup> [0,043; 0,344] <b>&lt; 0,001</b>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + SoC (N = 166)	Prednison + SoC (N = 164)	Avacopan + SoC vs. Prednison + SoC	Ausmaß des Zusatznutzens	
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert		
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>					
PT Muskelpasmen	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 16/166 (9,6)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 33/164 (20,1)	RR: 0,479 [0,267; 0,821] <b>0,007</b>		
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>					
PT Kopfschmerzen	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 31/166 (18,7)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 17/164 (10,4)	RR: 1,802 [1,054; 3,204] <b>0,031</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
PT Tremor	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 2/166 (1,2)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 10/164 (6,1)	RR: 0,198 [0,031; 0,735] <b>0,013</b>		
<b>SOC Psychische Erkrankungen</b>					
Jegliche PT	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 24/166 (14,5)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 40/164 (24,4)	RR: 0,593 [0,369; 0,928] <b>0,022</b>		
PT Schlaflosigkeit	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 11/166 (6,6)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 24/164 (14,6)	RR: 0,453 [0,220; 0,871] <b>0,017</b>		
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
PT Epistaxis	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 8/166 (4,8)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 19/164 (11,6)	RR: 0,416 [0,176; 0,890] <b>0,023</b>		
<b>SUE nach SOC und PT</b>					
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
Jegliche PT	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 2/166 (1,2)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 10/164 (6,1)	RR: 0,198 [0,031; 0,735] <b>0,013</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
<b>Schwere UE (&gt; Grad 3) nach SOC und PT</b>					
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
Jegliche PT	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 3/166 (1,8)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 14/164 (8,5)	RR: 0,212 [0,049; 0,634] <b>0,004</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + SoC (N = 166)	Prednison + SoC (N = 164)	Avacopan + SoC vs. Prednison + SoC	Ausmaß des Zusatznutzens			
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert				
<u>UE von besonderem Interesse</u>							
Neutropenie und Lymphopenie							
Jegliche Neutropenie und Lymphopenie	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 6/166 (3,6)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 20/164 (12,2)	RR: 0,296 [0,111; 0,676] <b>0,003</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen			
Schwere Neutropenie und Lymphopenie (≥ Grad 3)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 1/166 (0,6)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 8/164 (4,9)	Peto-OR: 0,201 <sup>g</sup> [0,053; 0,753] <b>0,017</b>				
Schwerwiegende Neutropenie und Lymphopenie	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 0/166 (0)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 4/164 (2,4)	Peto-OR: 0,131 <sup>g</sup> [0,018; 0,940] <b>0,043</b>				
UE, die möglicherweise mit Prednison zusammenhängen							
Jegliche UE, die möglicherweise mit Prednison zusammenhängen	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 88/166 (53,0)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 117/164 (71,3)	RR: 0,743 [0,621; 0,880] <b>&lt;0,001</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen			
Nicht schwere UE (≤ Grad 2), die möglicherweise mit Prednison zusammenhängen	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 88/166 (53,0)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 114/164 (69,5)	RR: 0,763 [0,636; 0,906] <b>0,002</b>				
Schwere UE (≥ Grad 3), die möglicherweise mit Prednison zusammenhängen	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 1/166 (0,6)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 15/164 (9,1)	Peto-OR: 0,158 <sup>g</sup> [0,058; 0,430] <b>&lt;0,001</b>				
SUE, die möglicherweise mit Prednison zusammenhängen	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 9/166 (5,4)	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) 21/164 (12,8)	RR: 0,423 [0,189; 0,868] <b>0,018</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen			
<b>Fazit zur Sicherheit</b>							

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + SoC (N = 166)	Prednison + SoC (N = 164)	Avacopan + SoC vs. Prednison + SoC	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
<p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.  b: Anzahl Patienten im Analyseset.  c: Das RR sowie das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mit Hilfe des Likelihood-Ratio-Tests berechnet.  d: Für die mittlere Veränderung wurde ein MMRM mit festen Faktoren für die Behandlung, die Visite, die Interaktion Behandlung-zu-Visite und die Baseline als Kovariate angewendet. Eine autoregressive Kovarianz erster Ordnung wurde verwendet, um eine robuste Modellierung zu erreichen.  e: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI mit p-Wert wurde mit einem Cox-Regressionsmodell mit der Therapie als Faktor berechnet.  f: Für die Rate Ratio wurde ein negatives Binomialmodell mit den Faktoren Behandlung und logarithmischer Zeit des Risikos als Kompensation verwendet.  g: Bei Ereignissen mit einer Häufigkeit von &lt; 1 % in mind. einem Behandlungsarm wurde das Peto-OR verwendet.  h: Anzahl Studienteilnehmer ohne fehlende Daten (Analyseset).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

**Mortalität**

Todesfälle wurden in der ADVOCATE Studie im Rahmen der Sicherheit erhoben und werden dementsprechend im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension Sicherheit dargestellt.

**Morbidität*****Therapieansprechen (Remission)***

Primärer Endpunkt der ADVOCATE Studie war das Erreichen einer Remission, definiert als das Vorliegen eines BVAS (Version 3) von 0 ohne Einnahme von GC zur Behandlung der AAV innerhalb von vier Wochen vor Woche 26. Für das Therapieansprechen (Remission) zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Avacopan (RR [95 %-KI]: 1,031 [0,898; 1,185]; p = 0,664).

***Verwendung von Glukokortikoiden******GTI-Score***

Für die Veränderung des GTI zeigen sich sowohl für den AIS zu Woche 26 als auch für den CWS zu Woche 26 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Avacopan (GTI-AIS: LS-MWD [95 %-KI]: -12,15 [-21,15; -3,15]; p = 0,008; Hedges' g [95 %-KI]: -0,29 [-0,52; -0,07]; GTI-CWS: LS-MWD [95 %-KI]: -16,83 [-25,74; -7,92]; p < 0,001; Hedges' g [95 %-KI]: -0,37 [-0,59; -0,14]).

***Dosierung unterhalb Cushing-Schwelle***

Es erreichten mehr Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Avacopan eine GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag bzw. ≤ 7,5 mg/Tag zu Woche 26 im Vergleich zu Prednison (GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag: 88,5 % vs. 83,3 %; GC-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag: 91,0 % vs. 84,0 %).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter der Behandlung mit Avacopan konnte die Anzahl an Tagen mit einer GC-Dosis  $\leq 5$  mg/Tag zu Woche 26 (Rate Ratio [95 %-KI]: 2,597 [2,282; 2,957];  $p < 0,001$ ) als auch die Anzahl an Tagen mit einer GC-Dosis  $\leq 7,5$  mg/Tag zu Woche 26 (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,938 [1,745; 2,153];  $p < 0,001$ ) statistisch signifikant reduziert werden.

Die Zeit bis zur ersten durchschnittlichen GC-Dosis  $\leq 5$  mg/Tag war mit 28 Tagen unter der Behandlung mit Avacopan statistisch signifikant kürzer im Vergleich zur Prednison-Behandlung mit 119 Tagen (HR [95 %-KI]: 4,352 [3,408; 5,556];  $p < 0,001$ ).

Ebenfalls war die Zeit bis zur ersten durchschnittlichen GC-Dosis  $\leq 5$  mg/Tag unter der Behandlung mit Avacopan mit 24,5 Tagen statistisch signifikant kürzer im Vergleich zur Prednison-Behandlung mit 98 Tagen (HR [95 %-KI]: 4,032 [3,171; 5,127];  $p < 0,001$ ).

*Darstellung von GC-bedingten Nebenwirkungen (vom Prüfarzt bewertet)*

Für die Gesamtraten UE, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten (RR [95 %-KI]: 0,800 [0,681; 0,933];  $p = 0,004$ ) sowie für UE, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten und bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm zu Woche 26 auftraten (RR [95 %-KI]: 0,410 [0,271; 0,599];  $p < 0,001$ ), zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede und somit einen Behandlungsvorteil von Avacopan.

Für UE nach SOC und PT, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten und bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm bis Woche 26 auftraten, zeigen sich für die Ereignisse

- Gewicht erhöht
- Muskelspasmen
- Schlaflosigkeit

statistisch signifikante Unterschiede und damit ein Behandlungsvorteil für Avacopan + SoC.

*Beeinträchtigung der Nierenfunktion*

Zu den häufigsten Begleiterscheinungen der AAV zählen Funktionsstörungen der Niere, beurteilt mittels Filteraktivität der Niere und gemessen als eGFR. Es erreichten 2,5 % mehr Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Avacopan eine Verbesserung der eGFR um mind. 40 % zu Woche 26 im Vergleich zum Prednison-Behandlungsarm (20,7 % vs. 18,2 %). Eine Verbesserung um mind. 40 % bedeutet eine Zunahme der eGFR von ca. 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Es erreichten mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Avacopan eine relevante Verbesserung des CKD-Stadiums 4 oder 5 auf CKD-Stadium 3 oder besser zu Woche 26 im Vergleich zum Prednison-Behandlungsarm (51,1 % vs. 43,3 %). Eine Verbesserung des CKD-Stadiums 4 oder 5 auf CKD-Stadium 3 wird mit einem verringerten Risiko für eine drohende Notwendigkeit einer Dialyse als Nierenersatztherapie assoziiert.

### ***Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS***

Es erreichten fast doppelt so viele Studienteilnehmer eine Verschlechterung der EQ-5D VAS  $\geq 15$  Punkte zu Woche 26 im Prednison-Behandlungsarm im Vergleich zum Avacopan-Behandlungsarm (14,0 % vs. 7,8 %), wodurch sich ein Behandlungsvorteil zugunsten von Avacopan zeigt.

### ***Hospitalisierung***

Eine Hospitalisierung, der immer ein ernst zu nehmender verschlechterter Gesundheitszustand voraus geht, stellt für den Patienten eine erhebliche Beeinträchtigung seiner alltäglichen Aktivitäten sowie der Lebensqualität dar.

Der Anteil Studienteilnehmer mit einer Hospitalisierung betrug im Avacopan-Behandlungsarm 24,7 %, hingegen im Prednison-Behandlungsarm 34,8 %. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Avacopan im Vergleich zur Prednison-Behandlung (RR [95 %-KI]: 0,711 [0,502; 0,993]; p = 0,045). Sowohl für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung als auch die Tage mit einer Hospitalisierung bis Woche 26 zeigt sich ein Behandlungsvorteil zugunsten von Avacopan.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den SF-36 ergibt sich für die Veränderung der PCS von Baseline zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Avacopan (LS-MWD [95 %-KI]: 3,06 [1,12; 5,00]; p = 0,002; Hedges' g [95 %-KI]: 0,28 [0,05; 0,50]).

Beim Anteil Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der MCS um  $\geq 9,6$  Punkte zu Woche 26 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, der für eine Behandlung mit Avacopan spricht (RR [95 %-KI]: 0,521 [0,258; 0,995]; p = 0,048).

### ***Sicherheit***

#### *Gesamtraten*

Die Gesamtraten der UE (jegliche UE, SUE, schwere UE ( $\geq$  Grad 3), nicht schwere UE ( $\leq$  Grad 2) sowie UE, die zum Tod führten), mit Ausnahme der UE die zum Therapieabbruch führten, zeigen einen Behandlungsvorteil für Avacopan. Ebenso liegen für die Gesamtraten ohne krankheitsbezogene SUE bzw. schwere UE ( $\geq$  Grad 3) Behandlungsvorteile für Avacopan vor.

#### *UE nach SOC und PT (differenziert nach Schweregrad)*

Die Analysen auf Ebene der SOC und PT zeigen für UE unabhängig vom Schweregrad, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE zahlreiche statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Avacopan (Tabelle 1-7).

*UE von besonderem Interesse*

Auf Ebene der UE von besonderem Interesse zeigen sich insbesondere für Neutropenie und Lymphopenie als auch für UE, die vom Prüfarzt in einen möglichen Zusammenhang mit Prednison gesetzt wurden, statistisch signifikante Unterschiede, die einen Behandlungsvorteil von Avacopan zeigen.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

**Morbidität**

Wesentliche Therapieziele bei der Behandlung von Patienten mit GPA und MPA sind:

- eine komplette Remission,
- eine Reduktion der GC-Dosis unter die sogenannte Cushing-Schwelle ( $\leq 5$  mg/Tag bzw.  $\leq 7,5$  mg/Tag),
- eine Stabilisierung oder Verbesserung der Nierenfunktion,
- die Vermeidung einer Hospitalisierung,
- eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und
- eine Verbesserung der Lebensqualität.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Erreichung dieser Therapieziele wird durch das 2022 eingeführte Avacopan verbessert, da es durch die selektive Blockade des C5aR einen gezielten Wirkansatz bei überlegenem Sicherheitsprofil bietet, wohingegen bisherig etablierte AAV-Medikationen (SoC) unspezifisch immunsuppressiv, mit allen damit einhergehenden Nebenwirkungen wirken.

In der zulassungs- und dossierrelevanten ADVOCATE Studie erreichten innerhalb der Behandlungsdauer von 26 Wochen unter Avacopan in der Kategorie **Verwendung von Glukokortikoiden** mehr Studienteilnehmer eine GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle ( $\leq 5 \text{ mg/Tag}$  bzw.  $\leq 7,5 \text{ mg/Tag}$ ) als unter Prednison. Zudem erreichten die Studienteilnehmer mit einer Avacopan-Behandlung die GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle statistisch signifikant schneller und blieben zusätzlich statistisch signifikant länger unterhalb dieser kritischen Schwellenwerte. Die Reduktion der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle korreliert direkt mit der Vermeidung GC-bedingter Nebenwirkungen. Im Vergleich zu Prednison konnten während der Behandlung mit Avacopan sowohl bei den Gesamtraten der UE als auch bei den PT wie erhöhtes Gewicht, Muskelspasmen oder Schlafstörungen signifikant weniger UE, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten, und vom Prüfarzt bewertet wurden, beobachtet werden. Die Ergebnisse zur Verwendung von GC zeigen einen signifikanten Behandlungsvorteil für Avacopan durch die Reduzierung der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle, was patientenrelevant ist, da dadurch GC-bedingte Nebenwirkungen vermieden werden. Dies lässt sich als **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Zudem führte die Behandlung mit Avacopan in der Kategorie **Beeinträchtigung der Nierenfunktion** zu einer Stabilisierung bzw. sogar Verbesserung der Nierenfunktion im Vergleich zur Prednison-Behandlung. Funktionsstörungen der Niere zählen zu den häufigsten Begleiterscheinungen der AAV. Die Stabilisierung oder idealerweise Verbesserung der Nierenfunktion ist daher ein patientenrelevantes Therapieziel in der Behandlung der AAV.

Für die Kategorie **allgemeiner Gesundheitszustand**, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zeigte sich ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Avacopan.

Eine deutliche Überlegenheit von Avacopan im Vergleich zur Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, in der Kategorie **Hospitalisierung** kann für den patientenrelevanten Endpunkt Hospitalisierung gezeigt werden. Dies kann als therapierelevanter Nutzen und Zusatznutzen von Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung gewertet werden. Unter der Behandlung mit Avacopan mussten innerhalb der ADVOCATE Studie statistisch signifikant weniger Studienteilnehmer (ca. 10 %) hospitalisiert werden als unter der Prednison-Behandlung. Zudem zeigt sich sowohl für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung als auch die Tage mit einer Hospitalisierung bis Woche 26 ein Behandlungsvorteil zugunsten von Avacopan. Aus diesem Behandlungsvorteil lässt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

### **Fazit Morbidität**

Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich in der Gesamtbetrachtung der einzelnen Unterpunkte ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Avacopan gegenüber der Prednison-Behandlung.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Parallel führte die Behandlung mit Avacopan zu einer Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wodurch sich in dieser Nutzendimension insgesamt gesehen ebenfalls ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Avacopan gegenüber der Prednison-Behandlung ergibt.

### **Sicherheit**

Neben den genannten Vorteilen hinsichtlich der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigte sich insgesamt ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil von Avacopan gegenüber Prednison. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für die Nutzendimension Sicherheit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Avacopan gegenüber der Prednison-Behandlung.

### **Gesamtfazit**

Unter Berücksichtigung aller Nutzendimensionen wird der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen einer Behandlung mit Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, bisher essenzieller Bestandteil der SoC, deutlich. Trotz eines auf Nicht-Unterlegenheit gepowerten Studiendesigns der ADVOCATE Studie konnten in einer Vielzahl patientenrelevanter Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte bedeutsame und zum Teil statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Avacopan im Vergleich zu Prednison, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, gezeigt werden. Patienten mit GPA oder MPA profitieren bei der Behandlung mit Avacopan von dem spezifischen Therapieprinzip, welches seit 2022 erfolgreich für die Behandlung von GPA und MPA eingesetzt wird. Im Gegensatz zu den anderen etablierten AAV-Medikamenten wirkt Avacopan nicht unspezifisch immunsuppressiv. Die bisherigen Erfahrungen im Versorgungsalltag zeigen, dass insbesondere Patienten mit einem erhöhten Risiko für GC-bedingte Nebenwirkungen sowie mit Nierenbeteiligung, Hospitalisierungsbedarf oder psychischer Belastung von dem gezielten Wirkmechanismus profitieren können. Darauf basierend ergibt sich für das vorliegende Dossier von Avacopan im Vergleich zu einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

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

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

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

Die AAV ist eine chronische, seltene, systemische Gefäßentzündung mit rezidivierend-remittierendem Verlauf, die durch eine Autoimmunreaktion hervorgerufen wird und sich durch die Entzündung kleiner und mittlerer Blutgefäße und Blutkapillaren ohne Ablagerungen von Immunkomplexen auszeichnet. Die AAV kann in unregelmäßigen Schüben auftreten, wobei die Auslöser dieser Schübe nicht näher bekannt sind. Schon der erste Schub kann extreme nephrotoxische Auswirkungen haben und bis zu einem Nierenversagen führen. Zudem können verschiedene Organsysteme beteiligt und in ihrer Funktion geschädigt sein.

Die GPA und die MPA stellen die beiden häufigsten Formen der AAV-Erkrankung dar. Sie können rasch progradient verlaufen und binnen kurzer Zeit zu schweren chronischen Organschäden oder auch zum Tod führen.

Die Symptomatiken der heterogenen AAV-Erkrankungen zeigen unspezifische klinische Merkmale einer systemischen Entzündung wie Gewichtsverlust, Unwohlsein, Müdigkeit, Arthralgie und Myalgie. Meistens leiden die Betroffenen unter diversen, häufig gemeinsam auftretenden Symptomen wie Nieren- und/oder seltener der Lungenbeteiligung, einem allgemeinen Krankheitsgefühl mit Fieber, Hautausschlag, peripherer Neuropathie, HNO-Manifestation und weiteren Symptomen abhängig vom betroffenen Organ. Die schwere aktive Form der GPA und MPA stellt eine akute organ- und lebensbedrohende Erkrankung dar, die zudem eine Hospitalisierung des Patienten erforderlich machen kann.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit **schwerer aktiver GPA oder MPA**.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Therapieziel der AAV ist ein möglichst vollständiges Verschwinden der AAV-Symptomatik, also eine komplette Remission, die möglichst lange erhalten werden soll. Dabei werden abhängig von Krankheitsschwere sowie Therapiephase und unter Berücksichtigung von Unverträglichkeiten sowie Kontraindikationen verschiedene Arzneimittel eingesetzt. Die Therapie ist somit patientenindividuell.

Die Nebenwirkungen der bisher 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 AAV nur für 14 % der Todesfälle im selben Zeitraum verantwortlich ist. Spezifische Therapien sind daher dringend erforderlich, denn trotz der verfügbaren Therapieoptionen besteht weiterhin ein hoher Bedarf an zielgerichteten Therapien, die auch ohne den Einsatz von GC wirksam sind.

Im Gegensatz zu GC greift Avacopan nicht in die Signalaktivität oder in das Expressionsmuster der Zellen ein, sondern verhindert selektiv die Bindung des Komplementfaktors C5a an den C5aR und unterbindet dadurch eine Aktivierung der Zielzellen durch C5a. Avacopan stellt durch einen neuen, spezifischen Wirkmechanismus und einem signifikant besseren Sicherheitsprofil erstmals eine Alternative zu den herkömmlichen Therapien dar. Avacopan wurde seit der Einführung 2022 zur Behandlung der schweren aktiven GPA und MPA in die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Immunologie e.V. (DGRh), sowie in die internationalen Leitlinien von European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) und Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) aufgenommen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA	2.586 [2.328 – 2.845]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.	2.586 [2.328 – 2.845]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA	<i>Avacopan in Kombination mit RTX und ggf. GC</i> 85.302,63 € – 85.317,27 € <i>Avacopan in Kombination mit CYC<sup>b</sup> (i. v.) und ggf. GC</i> 74.657,19 € – 74.987,16 € <i>Avacopan in Kombination mit CYC<sup>b</sup> (p. o.) und ggf. GC</i> 74.215,74 € – 74.230,38 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Gemäß Fachinformation sollte im Anschluss an die Behandlung mit CYC AZA oder MMF eingesetzt werden. Weder AZA noch MMF haben eine Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet. Daher werden sie nicht für die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA	Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie unter Berücksichtigung von Immunsuppressiva in Kombination mit Glukokortikoiden	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA	<p><i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung eines RTX- oder CYC-Dosierungschemas und ggf. GC</i></p> <p><i>RTX<sup>b</sup> und ggf. GC</i></p> <p>16.776,01 € – 16.790,55 €</p> <p><i>CYC (i. v.) und ggf. GC</i></p> <p>7.027,59 € – 7.309,73 €</p> <p><i>CYC<sup>c</sup> (p. o.) und ggf. GC</i></p> <p>6.242,28 € – 6.256,92 €</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Bei Verabreichung von RTX zur Remissionserhaltung gemäß Leitlinien ergeben sich Kosten von 13.172,97 – 13.187,61 €.</p> <p>c: Bei Verabreichung der Therapie von CYC zur Remissionsinduktion gemäß Leitlinien ergeben sich Kosten von 5.438,27 – 5.574,73 €.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich je 30 mg Avacopan (drei Hartkapseln zu je 10 mg), die morgens und abends, zu den Mahlzeiten eingenommen wird. Die Therapie mit Avacopan sollte in Kombination mit einer RTX- oder CYC-Therapie erfolgen. Dabei sollte RTX als wöchentliche i. v. Dosis über einen Zeitraum von vier Wochen oder CYC i. v. oder p. o. über 13 bzw. 14 Wochen, gefolgt von oralem AZA oder MMF, verabreicht werden. Sofern klinisch indiziert erfolgt die Einnahme von GC.

### Spezielle Patientengruppen

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Avacopan wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Daher wird die Anwendung bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen.

Es ist keine Dosisanpassung basierend auf der Nierenfunktion erforderlich.

Avacopan wurde nicht untersucht bei Patienten mit ANCA-assozierter Vaskulitis mit einer eGFR unter 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, die dialysepflichtig sind, eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen.

Avacopan wurde bei Patienten mit schwerwiegender Erkrankung, die sich als alveoläre Blutung manifestiert, nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan bei Kindern unter 12 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

### ***Lebertoxizität***

Es wurden schwerwiegende unerwünschte Wirkungen in Form erhöhter Lebertransaminasewerte mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins bei Patienten beobachtet, die Avacopan in Kombination mit CYC (gefolgt von AZA oder MMF) oder RTX und Trimethoprim und Sulfamethoxazol erhielten. Bei der Anwendung nach der Marktzulassung wurde von arzneimittelbedingten Leberschäden und dem Vanishing-bile-duct-Syndrom (VBDS), einschließlich von Fällen mit tödlichem Ausgang berichtet.

Die Lebertransaminase- und Gesamtbilirubinwerte müssen vor Beginn der Therapie bestimmt werden.

Avacopan muss bei Patienten mit Anzeichen einer Lebererkrankung, wie Erhöhung von AST, ALT, ALP oder Gesamtbilirubin  $> 3 \times \text{ULN}$  vermieden werden.

Die Lebertransaminase- und Gesamtbilirubin-Spiegel der Patienten müssen nach Beginn der Therapie in den ersten sechs Monaten der Behandlung mindestens alle vier Wochen und anschließend, wie klinisch indiziert, überwacht werden.

### ***Blut und Immunsystem***

Die Leukozytenzahl muss vor Beginn der Therapie bestimmt werden und die Patienten müssen wie klinisch indiziert und im Rahmen der routinemäßigen Nachbeobachtung der Grundkrankung des Patienten überwacht werden.

Die Behandlung mit Avacopan darf nicht eingeleitet werden, wenn die Leukozytenzahl  $< 3,5 \times 10^9/\text{l}$ , die Neutrophilenzahl  $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$  oder die Lymphozytenzahl  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$  liegt.

Patienten, die Avacopan erhalten, müssen angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion, unerwartete Blutergüsse, Blutungen oder sonstige Anzeichen von Knochenmarksversagen unverzüglich zu melden.

### ***Schwerwiegende Infektionen***

Bei Patienten, die eine Kombination von Arzneimitteln zur Behandlung von GPA oder MPA, einschließlich Avacopan in Kombination mit RTX oder CYC, erhielten, wurden schwerwiegende Infektionen berichtet.

Avacopan wurde nicht bei Patienten mit Hepatitis B, Hepatitis C oder Infektionen mit dem HIV untersucht.

### ***Pneumocystis jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe***

Während der Avacopan-Behandlung wird für erwachsene Patienten mit GPA oder MPA eine Prophylaxe der Pneumocystis jirovecii-Pneumonie gemäß den lokalen klinischen Praxisleitlinien empfohlen.

### ***Immunisierung***

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen nach einer Avacopan-Therapie wurde nicht untersucht. Impfungen sind vorzugsweise vor Einleitung der Avacopan-Therapie oder während einer Ruhephase der Erkrankung durchzuführen.

### ***Angioödem***

Bei Patienten, die Avacopan erhielten, wurde über ein Angioödem berichtet.

Bei Vorliegen eines Angioödems muss Avacopan abgesetzt werden.

### ***Wechselwirkung mit starken CYP3A4-Induktoren***

Die gleichzeitige Anwendung von starken Induktoren des Enzyms CYP3A4 mit Avacopan ist zu vermeiden. Patienten, bei denen eine langzeitige Anwendung dieser Arzneimittel vorgesehen ist, dürfen nicht mit Avacopan behandelt werden. Sollte sich die gleichzeitige kurzzeitige Anwendung bei einem Patienten, der bereits Avacopan erhält, nicht vermeiden lassen, muss der Patient auf das erneute Auftreten der Krankheitsaktivität engmaschig überwacht werden.

### ***Herzerkrankungen***

Bei Patienten mit GPA oder MPA besteht das Risiko von Herzerkrankungen, wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und kardiale Vaskulitis.

Bei Patienten unter Avacopan-Behandlung wurden als SUE Herzerkrankungen berichtet.

### ***Maligne Erkrankungen***

Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Aktuell liegen nur begrenzte klinische Daten vor.