

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avacopan (Tavneos®)

Fresenius Medical Care Nephrologica
Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.09.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Aktivierung von neutrophilen Granulozyten durch ANCA-Antikörper.....	9
Abbildung 2-2: Das Komplementsystem mit C5aR als Ziel von Avacopan.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen	Bedeutung
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)
Ag-Ab	Antigen-Antikörper (antigen-antibody)
ANCA	Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer
AZA	Azathioprin
bzw.	Beziehungsweise
C	Komplementkomponente (complement component)
C5aR	C5a-Rezeptor (complement component 5 a receptor)
CKD	Chronische Nierenkrankheit (chronic kidney disease)
CYC	Cyclophosphamid
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EGPA	Eosinophile GPA
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EQ-5D VAS	EuroQol 5-Dimensions Visuelle Analog Skala
EU	Europäische Union
Fc	Kristallisierbares Fragment (fragment crystallisable)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoid (glucocorticoid)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GTI	Glukokortikoid-Toxizitäts-Index
H ₂ O	Wasser
HNO	Hals-Nase-Ohren

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzungen	Bedeutung
inkl.	Inklusive
i. v.	Intravenös
MAC	Membranangriffskomplex (membrane attack complex)
MASP	Mannose-assoziierte Serin-Protease
MBL	Mannose-bindendes Lektin
MCS	Mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität (mental component score)
mg	Milligramm
mind.	Mindestens
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
PCS	Körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität (physical component score)
PR3	Proteinase 3
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RTX	Rituximab
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
u. a.	Unter anderem
vgl.	Vergleiche
z. B.	Zum Beispiel

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Avacopan
Handelsname:	Tavneos®
ATC-Code:	L04AJ05
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)	

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17441932	EU/1/21/1605/001	10 mg	30 Hartkapseln
17441949	EU/1/21/1605/002	10 mg	180 Hartkapseln
17441955	EU/1/21/1605/003	10 mg	540 Hartkapseln

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Avacopan (Tavneos®) ist in Kombination mit einem Rituximab (RTX)- oder Cyclophosphamid (CYC)-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) (2).

Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg Avacopan (drei Hartkapseln zu je 10 mg), die zweimal täglich, 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 wöchentlich intravenöse (i. v.) Dosen über einen Zeitraum von vier Wochen oder CYC i. v. oder oral über 13 oder 14 Wochen, gefolgt von oralem Azathioprin (AZA) oder Mycophenolat-Mofetil (MMF), verabreicht werden. Sofern klinisch indiziert erfolgt die Einnahme von Glukokortikoiden (glucocorticoid, GC) (2).

Pathophysiologie der ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) und der Unterformen GPA und MPA

Die ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)-assoziierte Vaskulitis (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 (3-7). Auto-Antikörper binden dabei körpereigene Oberflächenproteine auf neutrophilen Granulozyten (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) (8).

Die AAV kann nach klinischem oder serologischem Erscheinungsbild eingeteilt werden. Klinisch wird zwischen den drei Hauptvarianten GPA (vormals Wegener-Granulomatose), MPA und eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, vormals Churg-Strauss Syndrom) unterschieden. Dabei stellen GPA und MPA die beiden Hauptformen der Erkrankung dar und können mit schweren Komplikationen einhergehen, die eine intensivere Behandlung erfordern (3, 9, 10). Die GPA wird von der MPA diagnostisch durch die Bildung von Granulomen (entzündungsbedingte, knotenartige Gewebeneubildungen) zum Beispiel in der Lunge abgegrenzt (11, 12).

Die MPA hingegen manifestiert sich allein mit einer nekrotisierenden Vaskulitis der kleinen Gefäße (7, 13). Die Einteilung nach serologischem Erscheinungsbild erfolgt anhand der Oberflächenproteine, die von den ANCA erkannt werden.

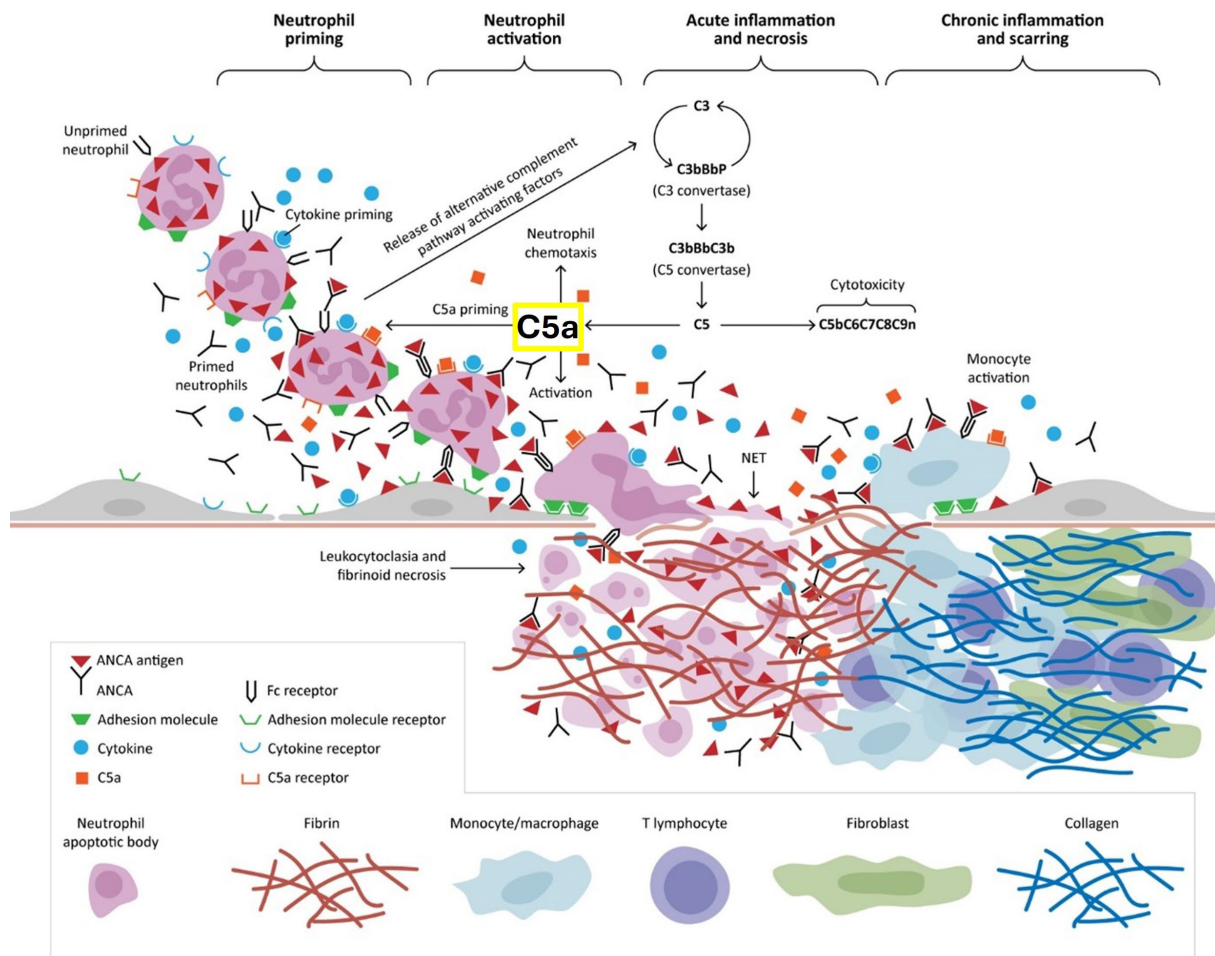
Es wird zwischen Antikörpern gegen die Proteinase 3 (PR3, häufiger mit einem GPA-Phänotyp assoziiert) und Antikörpern gegen das Protein Myeloperoxidase (MPO, häufiger mit einem MPA-Phänotyp assoziiert) unterschieden (3, 9, 14). Die durch AAV hervorgerufenen Entzündungsprozesse finden in kleineren bis mittelgroßen Gefäßen statt, sodass aufgrund der starken Durchblutung vornehmlich die Nieren und/oder seltener die Lunge von der Erkrankung betroffen sind (6).

Rolle des Komplementsystems bei der ANCA-assoziierten Vaskulitis

ANCA-assoziierte Vaskulitiden werden durch autoreaktive ANCA hervorgerufen und führen zu einer unkontrollierten Aktivierung des Komplementsystems (11). Dabei handelt es sich um eine Komponente des angeborenen Immunsystems, welche sowohl durch spezifische Trigger (klassischer Weg und Lektin-Weg) als auch durch spontane Selbstaktivierung auf niedrigem Niveau (alternativer Weg) aktiviert wird. Neben fremden und apoptotischen wirken andere Effektoren des Komplementsystems als Verstärker der Immunantwort und Entzündungsreaktion (15). Der Komplementfaktor C5 stellt ein essenzielles Effektorprotein dar, das durch proteolytische Spaltung zu reaktivem C5a und C5b umgewandelt wird. Während C5b als Bestandteil des Membranangriffskomplex (membrane attack complex, MAC) an der Eliminierung mikrobieller Zellen beteiligt ist, aktiviert C5a durch Bindung und Aktivierung des C5a-Rezeptors (C5aR) weitere Signalkaskaden der angeborenen Immunantwort (15). Der C5aR befindet sich auf Endothelzellen von Blutgefäßen und kleineren Kapillaren, u. a. auch in den Glomeruli, und auf neutrophilen Granulozyten (8, 16, 17).

In der Pathogenese der AAV binden ANCA an Oberflächenproteine auf neutrophilen Granulozyten. Die häufigsten und am besten dokumentierten Bindungsziele der ANCA sind die Proteine PR3 und MPO (11, 18, 19). Die Bindung von ANCA an PR3, MPO oder andere Autoantigene aktiviert neutrophile Granulozyten, die daraufhin an das Endothel adhären und in das umliegende Gewebe migrieren sowie zusätzlich verschiedene Mediatoren wie Properdin freisetzen, die zur Aktivierung des alternativen Weges der Komplementkaskade beitragen. Der konsekutiv gebildete Komplementfaktor C5a trägt durch Bindung an den C5aR auf Neutrophilen zur weiteren Aktivierung dieser bei, sogenannter Neutrophilen-Priming-Effekt von C5a (11, 20-23). Weiterhin bindet C5a an den C5aR auf Endothelzellen von Blutgefäßen, u. a. auch in den Glomeruli der Nieren (16). Das Endothel der Blutgefäße lockert sich, wodurch Flüssigkeit und weitere aktivierte neutrophile Granulozyten in das umliegende Gewebe einwandern und eine Vaskulitis bzw. konsekutiv eine Funktionseinschränkung der Nieren hervorrufen (24, 25).

Insgesamt wird so ein Entzündungszyklus in Gang gesetzt, der durch die Komplement-Neutrophilen-Interaktion vermittelt wird und als starkes Chemoattraktionsmittel für weitere Neutrophile wirkt (Chemotaxis) (Abbildung 2-1) (23).



Quelle: modifiziert nach (22)

Abbildung 2-1: Aktivierung von neutrophilen Granulozyten durch ANCA-Antikörper. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Durch Aktivierung über ANCA und die zusätzliche Stimulierung durch Bindung von freigesetztem C5a (in Abbildung 2-1 gelb markiert) an C5aR, werden neutrophile Granulozyten in der AAV doppelt aktiviert (26). Durch die Bindung von C5a an C5aR auf den Endothelzellen lockert sich zudem die Endothelschicht der Blutkapillaren. Dies führt in Kombination mit der Einwanderung der aktivierten neutrophilen Granulozyten ins Gewebe zu gravierenden Gefäßentzündungen (27, 28), einer sogenannten C5a-vermittelten Vaskulitis. Da neutrophile Granulozyten ca. 99 % aller Granulozyten darstellen, resultiert ihre unkontrollierte Aktivierung in einer massiven Aktivierung des angeborenen Immunsystems (29). Durch die doppelte Aktivierung der neutrophilen Granulozyten reagieren diese mit einem Verlust an Plastizität und Abrundung, wodurch sie in kleineren und mittleren Blutgefäßen und Blutkapillaren, z. B. den Glomeruli der Niere, „steckenbleiben“, das umgebende Gewebe infiltrieren und sich dort ansammeln.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

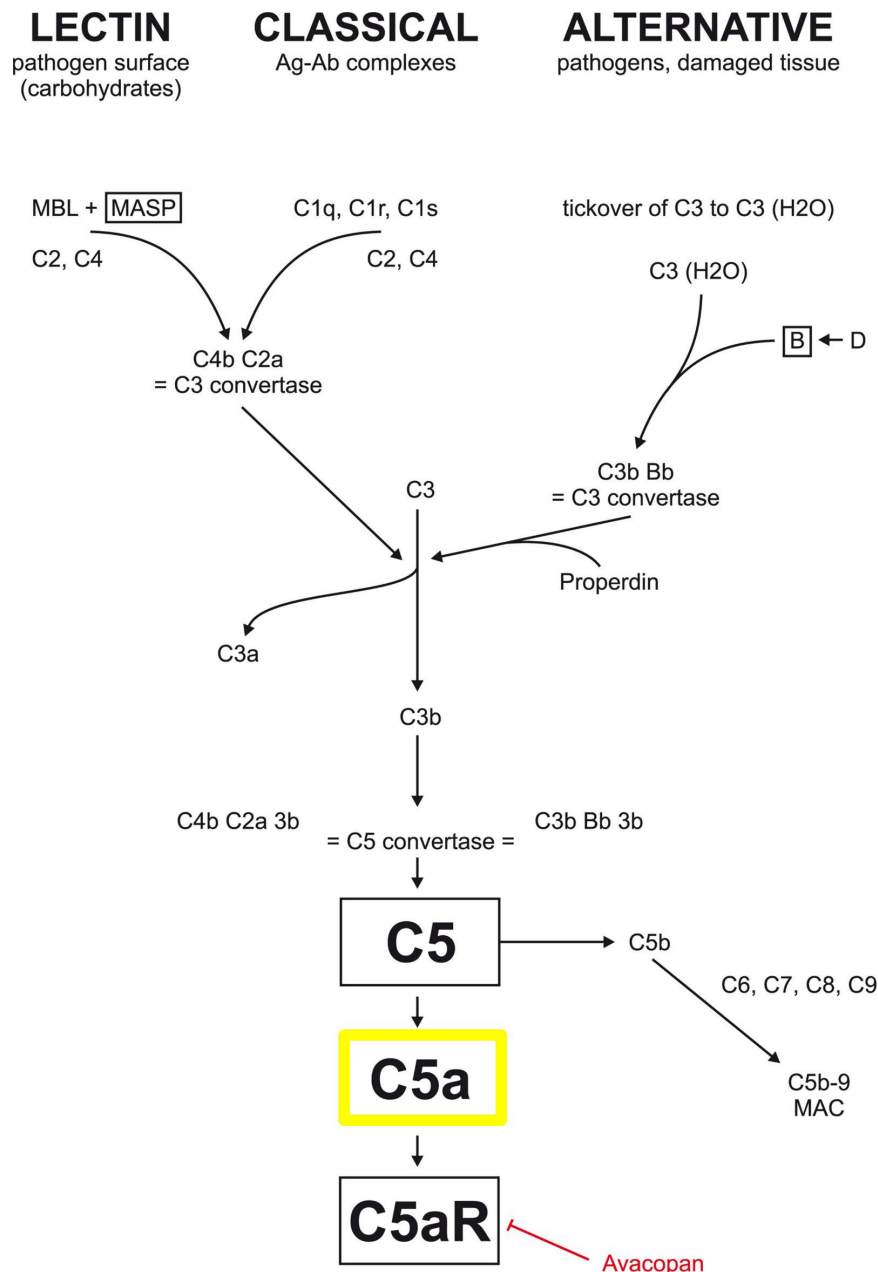
Die zunehmende Verengung und nachfolgende Entzündung sowie die Ablagerungen nekrotischer neutrophiler Granulozyten können die Funktion des betroffenen Organs einschränken und bei Betroffenheit der renalen Glomeruli bis hin zu einem totalen Verlust der Nierenfunktion führen (8, 25, 30).

Die Symptomatiken der verschiedenen AAV-Typen teilen unspezifische klinische Merkmale einer systemischen Entzündung, wie Gewichtsverlust, Unwohlsein, Müdigkeit, Arthralgie und Myalgie, die sich auf die systemische Autoimmunpathophysiologie zurückführen lassen (31). Verschiedene Organe wie Nieren, Lunge, Hals-Nase-Ohren (HNO), Haut, Nervensystem, Gastrointestinaltrakt, Augen und Herz (32) und Gewebe können betroffen sein, wobei sich die Häufigkeit und das Ausmaß zwischen GPA, MPA und EGPA unterscheiden (8). Einige Patienten mit GPA oder MPA weisen eine auf ein einzelnes Organ begrenzte Vaskulitis auf, wie z. B. die Nieren, den HNO-Trakt oder die Lungen (8). Meist leiden die Betroffenen jedoch unter diversen, häufig gemeinsam auftretenden Symptomen wie einer Nierenbeteiligung (80 %), einer Lungenbeteiligung (60 – 80 %), einem allgemeinen Krankheitsgefühl mit Fieber, Gelenk- und Muskelschmerzen (55 – 80 %), einem Hautausschlag (35 – 60 %), einer peripheren Neuropathie (35 %), einer HNO-Manifestation (2 – 30 %), einer Venenthrombose (7 – 8 %) und anderen Symptomen (9, 11). Symptome wie Nasennebenhöhlenschmerzen, Nasenausfluss oder Verkrustungen, Ohrenschmerzen oder Taubheit (bei Beteiligung der oberen Atemwege), Husten, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Hämoptyse (bei Lungenbeteiligung), und schmerzhafte, rote Augen (bei Skleritis) wurden dokumentiert (31). Einige Patienten können Schwäche, Gefühlsstörungen, Taubheit in den Extremitäten oder Schwierigkeiten beim Gehen haben, was auf eine periphere Neuropathie hindeutet (33).

Bei der schweren aktiven Form der GPA und MPA kann eine Hospitalisierung des Patienten erforderlich sein (34), da dies einen akuten organ- und lebensbedrohlichen Zustand darstellt (8, 34). Solche Patienten können z. B. mit extremer Luftnot vorstellig werden, die eine direkte Intervention u. a. mit hoch dosierten GC erfordert oder von einem akuten Nierenversagen betroffen sein, das ebenfalls einer direkten Intervention bedarf, um der organ- und lebensbedrohlichen akuten Phase entgegenzuwirken (35).

Wirkmechanismus von Avacopan

Das Komplementsystem kann generell über drei verschiedene Wege (Lektin, klassischer und alternativer Weg) aktiviert werden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Alle drei Wege führen u. a. zur Bildung des Komplementfaktors C5, der ein essenzielles Effektorprotein darstellt und durch proteolytische Spaltung zu reaktivem C5a (in Abbildung 2-2 gelb markiert) und C5b umgewandelt wird (Abbildung 2-2). Avacopan (Entwicklungsbezeichnung: CCX168) ist der erste selektive Antagonist des humanen C5aR (36).



Quelle: modifiziert nach (37)

Abbildung 2-2: Das Komplementsystem mit C5aR als Ziel von Avacopan

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Avacopan blockiert kompetitiv schon in nanomolarer Konzentration die Bindung von C5a an den C5aR und verhindert so die Aktivierung der C5aR-exprimierenden Zellen. Dazu gehören u. a. Leukozyten (neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten und dendritische Zellen) (38, 39).

Durch ANCA angeregte neutrophile Granulozyten sezernieren unter Avacopan zwar weiterhin C5a, reagieren aber nicht mehr auf C5a, wodurch eine weitere Selbstaktivierung der neutrophilen Granulozyten sowie die damit einhergehende Entzündungsreaktion verhindert werden.

Die neutrophilen Granulozyten bleiben durch die Gabe von Avacopan elastisch und sammeln sich nicht in Blutkapillaren und renalen Glomeruli an. Dadurch verhindert Avacopan die entzündliche Reaktion von Endothelzellen der Blutkapillaren auf C5a. Dazu gehören die Aktivierung, Migration und Anhaftung von Neutrophilen an den Entzündungsherden der kleinen Blutgefäße sowie die Retraktion und Permeabilität der Gefäßendothelzellen.

Avacopan ist ein selektiver C5aR-Antagonist und unterbindet somit u. a. inflammatorische Prozesse, Chemotaxis und die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten. Andere molekulare Prozesse des Komplementsystems, wie z. B. die Bildung des MAC zur Bekämpfung mikrobieller Infektionen, bleiben unter der Behandlung mit Avacopan funktionsfähig (40, 41).

Das umfangreiche Studienprogramm zu Avacopan umfasst drei multizentrische, randomisierte, doppelblind Placebo-kontrollierte klinische Studien (42). In diesen wurde Avacopan in Kombination mit RTX oder CYC bei AAV-Patienten eingesetzt. Mit der pivotalen, zulassungsrelevanten Phase III Studie ADVOCATE (CL010_168, NCT02994927) konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan demonstriert werden (43). Der medizinische Nutzen von Avacopan wurde mit der Zulassung im Jahr 2022 durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) anerkannt (44) und der medizinische Zusatznutzen im Nutzenbewertungsverfahren durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im selben Jahr bestätigt (43-45).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Ergebnisse der ADVOCATE-Studie zeigen zu Woche 26 beim Vergleich von Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung (RTX oder CYC jeweils in Kombination mit GC), statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Avacopan, die in der Gesamtschau einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ergeben, für:

Dosierung unterhalb der Cushing-Schwelle

- Anzahl Tage unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg/Tag und $\leq 7,5$ mg/Tag)
- Zeit bis zur ersten durchschnittlichen GC-Dosis/Tag unterhalb der Cushing-Schwelle (≤ 5 mg/Tag und $\leq 7,5$ mg/Tag)

Darstellung der GC-bedingten Nebenwirkungen (vom Prüfarzt bewertet)

- Gesamtraten der UE, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten
- Gesamtraten der UE, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten und bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- UE nach SOC und PT, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten und bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
 - Gewicht erhöht
 - Muskelspasmen
 - Schlaflosigkeit

Hospitalisierung

- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung
- Anzahl Tage mit Hospitalisierung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey (SF-36)

- Verschlechterung der mentalen Gesundheit (mental component score, MCS) $\geq 9,6$ Punkte

Neben den genannten statistisch signifikanten Vorteilen von Avacopan wirkt sich bei AAV-Patienten mit einer Nierenbeteiligung eine Behandlung mit Avacopan positiv auf die Nierenfunktion aus. Dies spiegelt sich wider in einer Nicht-Unterlegenheit von Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, in Bezug auf:

- Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR)
- Verbesserung der eGFR um mind. 40 %
- Verbesserung des CKD (chronic kidney disease)-Stadiums 4 oder 5 auf das CKD-Stadium 3 oder besser

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zudem zeigt sich eine Nicht-Unterlegenheit bzw. ein Behandlungsvorteil für Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, zu Woche 26 bezüglich:

- Therapieansprechen (Remission)
- Veränderung des Glukokortikoid-Toxizitäts-Index (GTI)
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS
- Veränderung der körperlichen Gesundheit (physical component score, PCS) (als Teil des SF-36)

Im Vergleich von Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, zeigt sich ein ähnliches, aber auf SOC- und PT-Level überwiegend signifikant vorteilhaftes Sicherheitsprofil für Avacopan (vgl. Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1).

Zudem wurde die Wirksamkeit und Sicherheit auch in den Phase II Studien CLEAR (CL002_168; (46)) und CLASSIC (CL003_168; (47)) gezeigt, welche die Grundlage für das Design der ADVOCATE Studie darstellen (48-50). Die CLEAR Studie wurde als konzeptioneller Beweis (proof of concept) durchgeführt, während in der Studie CLASSIC der Fokus auf Sicherheit gelegt wurde (46, 47). In der CLASSIC Studie wurde nachgewiesen, dass Avacopan selbst dann sicher ist, wenn es zusätzlich zu einer vollen Dosis GC verabreicht wird (47). Die Ergebnisse der CLEAR Studie zeigten, dass Avacopan orales Prednison sicher und wirksam ersetzen kann (46).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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).	Ja	11.01.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Avacopan und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission entnommen (2, 44).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die administrativen Angaben in Tabelle 2-1 bis Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Avacopan entnommen (2).

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Avacopan wurde auf die Fachinformation sowie Sekundärliteratur zurückgegriffen. Die verwendeten Quellen sind jeweils im Text angegeben.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WidO). *"Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2024."*. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). 2024.
2. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation Tavneos 10 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025)"*. 2025.
3. 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.
4. Wallace ZS, Miloslavsky EM. *"Management of ANCA associated vasculitis"*. *BMJ.* 2020;368:421.
5. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. *"EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update"*. *Ann Rheum Dis.* 2024;83 (1):30-47.
6. Haller HG, von Vietinghoff S, Spearpoint P, Deichmann A, Buchholz I, Schönermark MP, et al. *"[High burden of disease in patients with ANCA-associated vasculitis : A claims data study in Germany]"*. *Internist (Berl).* 2022;63 (2):210-216.
7. Holle J, Kubacki T, Aries P, Hellmich B, Kernder A, Kneitz C, et al. *"Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. und Klinische Immunologie e. V. (DGRh) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP), Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V. (DRG), Bundesverband Deutscher Pathologen, Bundesverband Niere e.V., Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.. Version: 1.1"*. 2024.
8. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. *"ANCA-associated vasculitis"*. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6 (1):71.
9. Pagnoux C. *"Updates in ANCA-associated vasculitis"*. *Eur J Rheumatol.* 2016;3 (3):122-133.
10. McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V, Smith KG. *"The immunopathology of ANCA-associated vasculitis"*. *Semin Immunopathol.* 2014;36 (4):461-478.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Jennette JC, Falk RJ. *"Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease"*. Nat Rev Rheumatol. 2014;10 (8):463-473.
12. Samman KN, Ross C, Pagnoux C, Makhzoum JP. *"Update in the Management of ANCA-Associated Vasculitis: Recent Developments and Future Perspectives"*. International Journal of Rheumatology. 2021;2021.
13. Krasselt ML, Holle JU. *"[ANCA-associated vasculitis]"*. Inn Med (Heidelb). 2022;63 (9):947-960.
14. Mahr A, Specks U, Jayne D. *"Subclassifying ANCA-associated vasculitis: a unifying view of disease spectrum"*. Rheumatology (Oxford). 2019;58 (10):1707-1709.
15. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. *"Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis"*. Nat Immunol. 2010;11 (9):785-797.
16. Lee H, Whitfeld PL, Mackay CR. *"Receptors for complement C5a. The importance of C5aR and the enigmatic role of C5L2"*. Immunology & Cell Biology. 2008;86 (2):153-160.
17. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. *"Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis"*. Kidney Dis (Basel). 2015;1 (4):205-215.
18. Falk RJ, Jennette JC. *"Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis"*. N Engl J Med. 1988;318 (25):1651-1657.
19. Jennette JC, Falk RJ. *"Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review"*. Am J Kidney Dis. 1990;15 (6):517-529.
20. Furuta S, Jayne DR. *"Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments"*. Kidney Int. 2013;84 (2):244-249.
21. Halbwachs L, Lesavre P. *"Endothelium-neutrophil interactions in ANCA-associated diseases"*. J Am Soc Nephrol. 2012;23 (9):1449-1461.
22. Jennette JC, Nachman PH. *"ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis"*. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12 (10):1680-1691.
23. Kettritz R. *"Vasculitis: A CLEAR argument for targeting complement in ANCA vasculitis"*. Nat Rev Nephrol. 2017;13 (8):448-450.
24. Trivioli G, Vaglio A. *"The rise of complement in ANCA-associated vasculitis: from marginal player to target of modern therapy"*. Clinical and Experimental Immunology. 2020;202 (3):403-406.
25. Massicotte-Azarniouch D, Herrera CA, Jennette JC, Falk RJ, Free ME. *"Mechanisms of vascular damage in ANCA vasculitis"*. Semin Immunopathol. 2022;44 (3):325-345.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

26. Camous L, Roumenina L, Bigot S, Brachemi S, Fremeaux-Bacchi V, Lesavre P, et al. *"Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation"*. Blood. 2011;117 (4):1340-1349.
27. Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. *"Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management"*. Nat Rev Nephrol. 2017;13 (6):359-367.
28. Mathern DR, Heeger PS. *"Molecules Great and Small: The Complement System"*. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10 (9):1636-1650.
29. Saidani O, Umer M, Alturki N, Alshardan A, Kiran M, Alsubai S, et al. *"White blood cells classification using multi-fold pre-processing and optimized CNN model"*. Scientific Reports. 2024;14 (1):3570.
30. Jennette JC, Falk RJ. *"The pathology of vasculitis involving the kidney"*. Am J Kidney Dis. 1994;24 (1):130-141.
31. Hunter RW, Welsh N, Farrah TE, Gallacher PJ, Dhaun N. *"ANCA associated vasculitis"*. BMJ. 2020;369:m1070.
32. Al-Hussain T, Hussein MH, Conca W, Al Mana H, Akhtar M. *"Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis"*. Adv Anat Pathol. 2017;24 (4):226-234.
33. Wludarczyk A, Szczeklik W. *"Neurological manifestations in ANCA-associated vasculitis - assessment and treatment"*. Expert Rev Neurother. 2016;16 (8):861-863.
34. Panupattanapong S, Stwalley DL, White AJ, Olsen MA, French AR, Hartman ME. *"Epidemiology and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis in Pediatric and Working-Age Adult Populations In the United States: Analysis of a Large National Claims Database"*. Arthritis Rheumatol. 2018;70 (12):2067-2076.
35. Fussner LA, Flores-Suárez LF, Cartin-Ceba R, Specks U, Cox PG, Jayne DRW, et al. *"Alveolar Hemorrhage in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Results of an International Randomized Controlled Trial (PEXIVAS)"*. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209 (9):1141-1151.
36. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. *"C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN"*. J Am Soc Nephrol. 2014;25 (2):225-231.
37. Tesar V, Hruskova Z. *"Complement Inhibition in ANCA-Associated Vasculitis"*. Front Immunol. 2022;13:888816.
38. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, Leleti M, Wang Y, Ertl L, et al. *"Characterization of Pharmacologic and Pharmacokinetic Properties of CCX168, a Potent and Selective Orally Administered Complement 5a Receptor Inhibitor, Based on Preclinical Evaluation and Randomized Phase 1 Clinical Study"*. PLoS One. 2016;11 (10):e0164646.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

39. Klos A, Tenner AJ, Johswich KO, Ager RR, Reis ES, Kohl J. *"The role of the anaphylatoxins in health and disease"*. Mol Immunol. 2009;46 (14):2753-2766.
40. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, et al. *"Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"*. ACR Open Rheumatol. 2020;2 (11):662-671.
41. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, Group AS. *"Supplement to Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis"*. N Engl J Med. 2021;384 (7):599-609.
42. van Leeuwen JR, Quartuccio L, Draibe JB, Gunnarson I, Sprangers B, Teng YKO. *"Evaluating Avacopan in the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis: Design, Development and Positioning of Therapy"*. Drug Des Devel Ther. 2025;19:23-37.
43. ChemoCentryx Inc. *"Clinical Study Report (CL010_168): A Randomized, Double-Blind, Placebo-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"*. 2020.
44. Europäische Kommission. *"Durchführungsbeschluss der Kommission vom 11.01.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden „Tavneos - Avacopan" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates"*. 2022.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid)"*. 2022.
46. ChemoCentryx Inc. *"Clinical study report (CL002_168): 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"*. 2016.
47. ChemoCentryx Inc. *"Clinical study report (CL003_168): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Assessment Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects With Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis"*. 2016.
48. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, Group AS. *"Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis"*. N Engl J Med. 2021;384 (7):599-609.
49. Merkel PA, Jayne DR, 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 Res Protoc. 2020;9 (4):e16664.

50. Trivioli G, Casal Moura M, Kronbichler A, Smith RM, Terrier B, McAdoo S, et al. *"Advances in the treatment of ANCA-associated vasculitis"*. Nat Rev Rheumatol. 2025.