

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Avacopan (Tavneos®)*

Fresenius Medical Care Nephrologica  
Deutschland GmbH

## **Modul 3A**

*Granulomatose mit schwerer aktiver Polyangiitis (GPA)  
oder mikroskopische Polyangiitis (MPA) bei  
erwachsenen Patienten*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 02.09.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	16
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	39
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	60
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	66
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	70
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	70
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	72
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	85
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	85
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	90
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	98
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	104
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	115
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	120
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	126
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	128
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	133
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	133
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	141
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	141
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	143
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	145
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	145
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	146
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	147
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	149

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	150
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	152

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klassifikationskriterien von ARC/EULAR und Definitionen der CHCC .....	25
Tabelle 3-2: Häufigkeit der Organbeteiligung bei der AAV sowie mögliche Organmanifestationen und Symptome (alphabetische Reihenfolge) .....	33
Tabelle 3-3: Faktoren, die das Risiko für ein Rezidiv erhöhen.....	42
Tabelle 3-4: Übersicht über die gemäß S3-Leitlinie von 2024 empfohlenen und patientenindividuell eingesetzten Wirkstoffe zur Induktion und Erhalt der Remission der AAV .....	43
Tabelle 3-5: Glukokortikoid-Tapering (in mg/Tag Predniso(lo)näquivalent) .....	56
Tabelle 3-6: Übersicht der publizierten epidemiologischen Studien zur Prävalenz und Inzidenz von GPA und MPA in Deutschland .....	61
Tabelle 3-7: Prävalenz und Inzidenz für GPA und MPA basierend auf den Daten der GKV-Routinedatenanalyse des InGef der Beobachtungsjahre 2013 – 2016 .....	64
Tabelle 3-8: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz in Deutschland basierend auf den Daten der GKV-Routinedatenanalyse der Beobachtungsjahre 2013 – 2016.....	64
Tabelle 3-9: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz der GPA und MPA in Deutschland basierend auf InEK-Daten (Haupt- und Nebendiagnose) der Beobachtungsjahre 2020 – 2023 .....	65
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	66
Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation auf Basis der BARMER-GKV-Routinedatenanalyse (Datenjahr 2023) .....	68
Tabelle 3-12: Entwicklung der Anzahl Patienten in der GKV mit einer schweren aktiven GPA und MPA in Deutschland für die nächsten fünf Jahre .....	69
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	70
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	86
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	91
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	98
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	105
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	111
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	112
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch und Arzneimittelkosten für Glukokortikoide (pro Patient)...	115

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	118
Tabelle 3-22: Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsaspekten .....	143
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	148
Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet .....	151

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Ablagerung MPO-positiver Zellen in den Glomeruli der Niere.....	37
Abbildung 3-2: Schädigung des Nephrons.....	37
Abbildung 3-3: Therapieschema der AAV aus der S3-Leitlinie der DGRh .....	40

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
Abs.	Absatz
ACR	American College of Rheumatology
AIS	Aggregierter Verbesserungsscore (aggregate improvement score)
Ak	Antikörper
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche-unter-der-Konzentrationszeit-Kurve (area under the curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AZA	Azathioprin
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
C	Komplementkomponente (complement component)
C5aR	C5a-Rezeptor (complement component 5 a receptor)
ca.	Circa
c-ANCA	Zytoplasmatische anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)
CanVasc	Canadian Network for Research on Vasculitides
CD	Cluster of differentiation
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
CKD	Chronische Nierenkrankheit (chronic kidney disease)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
cm	Zentimeter
Cmax	Maximale Plasmakonzentration (maximum plasma concentration)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CWS	Kumulativer Verschlechterungsscore (cumulative worsening score)
CYC	Cyclophosphamid
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DAH	Diffuse alveoläre Hämorrhagie
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Immunologie e.V.
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DRG	Diagnosis Related Groups
dt.	Deutsch
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency Algorithmus
EGPA	Eosinophile GPA
EPAR	Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)
EQ-5D VAS	EuroQol 5-Dimensions Visuelle Analog Skala
ESRD	Terminales Nierenversagen (end stage renal disease)
EU	Europäische Union
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology (auch: European League Against Rheumatism)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
EUVAS	European Vasculitis Society
e.V.	Eingetragener Verein
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoid (glucocorticoid)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenfalls
GI	Gastrointestinal
GKJR	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GTI	Glukokortikoid-Toxizitäts-Index
H <sub>2</sub> O	Wasser
HAP	Herstellerabgabepreis
HBcAb	Hepatitis B-Kernantikörper (Hepatitis B core Antibody)
HBsAg	Hepatitis B-Oberflächenantigen (Hepatitis B surface Antigen)
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Humanen Immundefizienz-Virus
HLA	Humane Leukozytenantigene
HNO	Hals-Nase-Ohren
hs	Hochsensitiv
ICD	Internationale Klassifikation von Krankheiten (international classification of diseases)
IFT	Indirekte Immunfluoreszenz
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
inkl.	Inklusive
INR	International Normalized Ratio
IU	Internationale Einheit (international unit)
i. v.	Intravenös
k. A.	Keine Angabe
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHEntgG	Krankenhausentgeldgesetz
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LPFV	Letzter Patient, erste Visite (Last patient first visit)
LPI	Letzter Patient eingeschlossen (Last patient in)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAC	Membranangriffskomplex (membrane attack complex)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing-authorisation holders)
mAk	Monoklonaler Antikörper
MCS	Mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität (mental component score)
mg	Milligramm
min	Minute
mind.	Mindestens
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mmol	Millimol
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	Post-authorisation safety study
p-ANCA	Perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)
Pck.	Packung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P-gp	P-Glykoprotein (P-glycoprotein)
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
p. o.	Oral (per os)
PR3	Proteinase 3
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
RTX	Rituximab
RWE	Real World Evidence
S.	Seite
SAS	Statistical Analysis System
s. c.	Subkutan (subcutan)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SHARE	SportHub: Alliance for Regional development in Europe
SmPC	Summary of Product Characteristics
SoC	Standard of Care

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SOC	System Organ Class nach MedDRA
Stk.	Stück
TCC	Terminaler Komplement-Komplex (Terminal Complement Complex)
TEAE	Behandlungsbedingte unerwünschten Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Event)
u. a.	Unter anderem
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
v. a.	Vor allem
VBDS	Vanishing-bile-duct-Syndrom
VDI	Vaskulitis Damage Index
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
z. T.	Zum Teil
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µmol	Mikromol

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

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Avacopan (Tavneos<sup>®</sup>) ist in Kombination mit einem Rituximab (RTX)- oder Cyclophosphamid (CYC)-Dosierungsschema indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) (1).

Avacopan (Tavneos<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates der Europäischen Union (EU). Die Orphan Drug Designation wurde am 19.11.2014 erteilt (GPA: EU/3/14/1373; MPA: EU/3/14/1372) und mit der Zulassung am 11.01.2022 bestätigt (2-4).

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden durch die Zulassung als belegt (5, 6). Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Avacopan im Jahr 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) anhand der eingereichten Unterlagen einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt (7). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V ist nach Überschreiten eines Umsatzes von 30 Mio. € innerhalb von zwölf Kalendermonaten ein Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorzulegen. Der G-BA hat die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH aufgrund der Überschreitung dieser Umsatzschwelle mit dem Schreiben vom 03.06.2025 (Vorgangsnummer: 2025-01-A-002) dazu aufgefordert, entsprechende Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Avacopan zu übermitteln.

Im Jahr 2020 war das im Beratungsgespräch angefragte und geplante Anwendungsgebiet von Avacopan die „Behandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit GPA oder MPA“. In Abhängigkeit vom Vorliegen organ- und lebensbedrohender Manifestationen hat der G-BA die folgenden Populationen bestimmt:

- a) Jugendliche und erwachsene Patienten mit GPA oder MPA **ohne** organ- und lebensbedrohende Manifestationen
- b) Jugendliche und erwachsene Patienten mit GPA oder MPA **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen

Für beide Populationen wurde die folgende zVT festgelegt:

- Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie unter Berücksichtigung von Immunsuppressiva in Kombination mit Glukokortikoiden (glucocorticoid, GC)

Die jeweiligen Behandlungsoptionen richten sich dabei nach dem Schweregrad der Erkrankung, d. h. ob ein organ- oder lebensbedrohendes Erkrankungsstadium vorliegt.

Die Zulassung von Avacopan beruht auf der zulassungsbegründenden ADVOCATE Studie mit 331 Patienten. 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).

Geeignete Patienten mussten für den Einschluss in die Studie eine aktive GPA oder MPA aufweisen, die durch mind. ein schwerwiegendes oder mind. drei nicht-schwerwiegende oder mind. die beiden nierenbezogenen Diagnosen Proteinurie und Hämaturie des Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) definiert war. Der BVAS ist eine für die systemische Vaskulitis validierte Skala, die gezielt die Aktivität der Vaskulitis anhand vaskulitisspezifischer Symptome abbildet. Nach der Stratifizierung wurden die Patienten in einen der beiden Behandlungsarme (Avacopan- und Prednison-Behandlungsarm) im Verhältnis 1:1 randomisiert. In der ADVOCATE Studie hatte der Prüfarzt für die immunsuppressive Standard of Care (SoC)-Behandlung die Auswahl zwischen RTX oder CYC, die zum Zeitpunkt der Durchführung der ADVOCATE Studie ausschließlich für die Behandlung von Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA eingesetzt wurden. RTX war zum damaligen Zeitpunkt nur für die Gabe in den ersten vier Behandlungswochen zugelassen. Alle Patienten der ADVOCATE Studie erhielten zusätzlich zu Avacopan RTX oder CYC (gefolgt von Azathioprin (AZA)). Als erster primärer Endpunkt wurde das Erreichen der Remission, definiert als ein BVAS von 0 (auf einer Skala von 0 bis 63, wobei höhere Werte eine stärkere Krankheitsaktivität anzeigen) in Woche 26 ohne Einsatz von GC in den vorangegangenen vier Wochen, untersucht. Der zweite primäre Endpunkt war die anhaltende Remission, definiert als Remission in Woche 26 und 52 (8).

Aufgrund der in die ADVOCATE Studie eingeschlossenen Patienten und der für die immunsuppressive SoC-Behandlung zur Auswahl stehenden Arzneimittel wurde die initiale Indikation im Zuge des Zulassungsprozesses auf die Behandlung erwachsener Patienten mit **schwerer** aktiver GPA oder MPA eingegrenzt, was wiederum mit einer GPA oder MPA **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen gleichzusetzen ist. Das vorliegende Dossier betrachtet daher ausschließlich die zulassungsrelevante Population der Patienten mit GPA oder MPA **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen (1).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für Avacopan wurde gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) eine Beratung in Anspruch genommen. Das Beratungsgespräch fand am 15.10.2020 (Vorgangsnummer: 2020-B-217) mit dem G-BA statt (9). Dabei wurde das angefragte und zum damaligen Zeitpunkt geplante Anwendungsgebiet von Avacopan vom G-BA, unter Berücksichtigung von Therapieempfehlungen der zum damaligen Zeitpunkt gültigen krankheitsspezifischen Leitlinien, in die Populationen der jugendlichen und erwachsenen Patienten mit GPA oder MPA **ohne** bzw. **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen unterteilt (Abschnitt 3.1.1).

Der G-BA hat für Patienten mit GPA oder MPA **ohne** bzw. **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie unter Berücksichtigung von Immunsuppressiva in Kombination mit GC bestimmt.

Da die Zulassung von Avacopan ausschließlich die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA berücksichtigt, was der Patientenpopulation **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen entspricht, wird im vorliegenden Dossier ausschließlich diese Patientenpopulation betrachtet.

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

Für das ursprünglich geplante Anwendungsgebiet von Avacopan „Behandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit GPA oder MPA“ benennt der G-BA die folgenden zugelassenen Wirkstoffe: RTX, CYC, Dapson, Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon (Kriterium 1).

Als nicht-medikamentöse Behandlung führt der G-BA eine Plasmapherese an (Kriterium 2). Er weist allerdings darauf hin, dass die Plasmapherese nicht als regelhafter Teil der patientenindividuellen Therapie anzusehen ist, da sie nur als Akuttherapie bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung aufgrund einer aktiven, rapid progredienten Glomerulonephritis oder bei pulmonaler Hämorrhagie erwogen werden kann. Der Stellenwert der Plasmapherese in der Therapie der Anti-Neutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (anti-neutrophile cytoplasmic antibody, ANCA)-assoziierten Vaskulitiden (AAV) ist derzeit unklar.

Im ursprünglich geplanten Anwendungsgebiet von Avacopan „Behandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit GPA oder MPA“ liegen keine vorangegangenen Beschlüsse nach § 35a SGB V vor (Kriterium 3).

Vom G-BA wurden zum Zeitpunkt des Beratungsgespräches die folgenden Leitlinien berücksichtigt: European League Against Rheumatism/European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) (2016) (10), European-consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SportHub: Alliance for Regional development in Europe (SHARE) initiative (2019) (11) und Canadian Network for Research on Vasculitides (CanVasc) Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides (2016) (12). Diese sind jedoch veraltet und werden im Folgenden nicht weiter herangezogen.

Zudem gab es eine Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften sowie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).

Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Immunologie e.V. (DGRh) (13) sowie die EULAR-Leitlinie (2022) (14) und die Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)-Leitlinie (2024) (15) unterscheiden bei der Behandlung zwischen Patienten **ohne** und **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen. Alle diese Leitlinien nennen neben Avacopan dabei folgende Wirkstoffe für Patienten **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen: RTX oder CYC jeweils in Kombination mit GC sowie AZA und Methotrexat (MTX) jeweils in Kombination mit GC (Kriterium 4) (10).

Der G-BA weist daraufhin, dass es eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den von der Leitlinie empfohlenen (13-15) bzw. in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln gibt. CYC ist nur für die Behandlung der schweren progredienten GPA, nicht aber für die Behandlung der MPA zugelassen (16). AZA und MTX haben keine Zulassung für die Behandlung einer AAV (17, 18).

Für Patienten **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen, die die zulassungs- und dossierrelevante Population darstellt, werden im Rahmen einer klinischen Studie für die verschiedenen Therapiephasen vom G-BA die folgenden Wirkstoffe als geeignete Komparatoren angesehen:

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

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

Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt der Festsetzung der zVT durch den G-BA zu.

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

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für die Beschreibung des Anwendungsgebietes von Avacopan wurde die Fachinformation herangezogen (1). Die Angaben zur zVT wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 15.10.2020 entnommen (9). Der zVT-Setzung zugrundeliegende Informationen beruhen auf den Angaben aus der Synopse und Recherche sowie aus der schriftlichen Stellungnahme der AkdÄ sowie der DGRh, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) und der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (19). Darüber hinaus gehende Informationen wurden aus einer orientierenden Literaturrecherche extrahiert (20).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation Tavneos 10 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025)"*. 2025.
2. European Medicines Agency (EMA). *"Public summary of opinion on orphan designation. (2R,3S)-2-(4-cyclopentylaminophenyl)-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)piperidine-3-carboxylic acid(4-methyl-3-trifluoromethylphenyl)amide for the treatment of granulomatosis with polyangiitis"*. 2015.
3. European Medicines Agency (EMA). *"Public summary of opinion on orphan designation. (2R,3S)-2-(4-cyclopentylaminophenyl)-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)piperidine-3-carboxylic acid(4-methyl-3-trifluoromethylphenyl)amide for the treatment of microscopic polyangiitis"*. 2015.
4. 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.
5. Bundesministerium für Justiz (BMJ). *"Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung"*. 2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025"*. 2025.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid)"*. 2022.
8. 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.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2020-B-217) - Avacopan zur Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) "*. 2020.

10. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. *"EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis"*. Ann Rheum Dis. 2016;75 (9):1583-1594.
11. de Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. *"European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative"*. Rheumatology (Oxford). 2019;58 (4):656-671.
12. McGeoch L, Twilt M, Famorca L, Bakowsky V, Barra L, Benseler SM, et al. *"CanVasc Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides"*. J Rheumatol. 2016;43 (1):97-120.
13. 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.
14. 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.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. *"KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis"*. Kidney International. 2024;105 (3S):S71-S116.
16. Baxter Deutschland GmbH. *"Fachinformation Endoxan (Stand: April 2024)"*. 2024.
17. Aspen Pharma Trading Limited. *"Fachinformation Imurek (Stand: Februar 2025)"*. 2025.
18. Pfizer Pharma GmbH. *"Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2,5 mg, 10 mg (Stand: September 2024)"*. 2024.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V (Vorgang: 2020-B-217 Avaopan)"*. 2020.

20. Lepeytre F, Royal V, Lavoie PL, Bollee G, Gougeon F, Beauchemin S, et al. *"Estimating the Change in Renal Function During the First Year of Therapy in ANCA-Associated Vasculitis"*. *Kidney Int Rep.* 2019;4 (4):594-602.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Avacopan (Tavneos®) ist in Kombination mit einem RTX- oder CYC-Dosierungsschema indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (1).

#### **Pathophysiologie der AAV und der Unterformen GPA und MPA**

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 (2-6). Da die hervorgerufenen Entzündungsprozesse in kleineren bis mittleren Blutgefäßen stattfinden, sind aufgrund der starken Durchblutung vornehmlich die Nieren und/oder seltener die Lunge betroffen (Tabelle 3-2) (6). 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 (7-9).

Initial ist ein Verlust der Toleranz von T- und B-Lymphozyten gegenüber körpereigenen Antigenen (Autoantigene) wie Proteinase 3 (PR3) oder Myeloperoxidase (MPO) auf neutrophilen Granulozyten in der Pathogenese der AAV charakteristisch. In der Folge werden ANCA durch autoreaktive B-Lymphozyten gebildet, die sich gegen die Autoantigene auf neutrophilen Granulozyten richten (10). Die Proteine PR3 und MPO stellen die häufigsten und am besten dokumentierten Bindungsziele der ANCA dar (11-13).

#### ***Rolle des Komplementsystems bei der AAV***

Das Komplementsystem ist eine Komponente des angeborenen Immunsystems und physiologisch an der Abwehr von pyogenen bakteriellen Infektionen, an der Vermittlung zwischen angeborener und adaptiver Immunität sowie an der Entsorgung von Immunkomplexen und Produkten inflammatorischer Verletzungen beteiligt (14). Das Komplementsystem kann über drei verschiedene Wege aktiviert werden: der klassische Weg, der Lektin-Weg und der alternative Weg. Dabei sind für die Aktivierung über den klassischen Weg und den Lektin-Weg spezifische Trigger erforderlich.

Die Aktivierung des klassischen Wegs erfolgt durch den Komplementfaktor C1q über die Erkennung von pathogenen Oberflächen oder von Antikörpern, die an ein Pathogen gebunden sind. Zur Aktivierung des Lektin-Wegs ist die Bindung von mannose-bindendem Lektin bzw. von Ficolinen an Kohlenhydratstrukturen erforderlich. Der alternative Weg dagegen kann durch spontane Selbstaktivierung – durch Hydrolyse des Komplementfaktors C3 – auf niedrigem Niveau induziert werden. Der konsekutiv gebildete Komplementfaktor C3b markiert körperfremde Zellen durch Bindung an Amin- und Kohlenhydratstrukturen auf der Zelloberfläche. Humane Zellen sind über inhibitorische Mechanismen vor einer weiteren Immunantwort geschützt. Daneben können pathogen- und schadensassoziierte molekulare Muster auf fremden und apoptotischen Zellen durch Properdin erkannt und der alternative Weg aktiviert werden. Nach Bindung initiiert Properdin die Bildung eines stabilen C3-Konvertase-Komplexes und aktiviert folglich das Komplementsystem. Neben fremden und apoptotischen Zellen wirken andere Effektoren des Komplementsystems als Verstärker der Immunantwort und der Entzündungsreaktion (15).

Alle drei Wege führen u. a. zur Bildung des Komplementfaktors C5, der ein essenzielles Effektorprotein darstellt und 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, auch cluster of differentiation (CD) 88) weitere Signalkaskaden der angeborenen Immunantwort (15). Der C5aR befindet sich auf Endothelzellen von Blutgefäßen und Kapillaren, u. a. auch in den Glomeruli, und auf neutrophilen Granulozyten (10, 16, 17).

Die Bindung von ANCA an körpereigene Oberflächenproteine führt zu einer unkontrollierten Aktivierung des Komplementsystems (13). Die Bindung von ANCA an PR3, MPO oder andere Autoantigene aktiviert neutrophile Granulozyten, die sich daraufhin an das Endothel anhaften und in das umliegende Gewebe migrieren. 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 (18, 19). Zusätzlich werden verschiedene Mediatoren wie Properdin freigesetzt, 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 (Neutrophilen-Priming-Effekt) (13, 20-23). Durch die Aktivierung über ANCA und die zusätzliche Stimulierung durch Bindung von freigesetztem C5a an C5aR werden neutrophile Granulozyten in der AAV doppelt aktiviert (24). Weiterhin bindet C5a an den C5aR auf Endothelzellen von Blutgefäßen, u. a. auch in den Glomeruli der Nieren (16).

Da neutrophile Granulozyten ca. 99 % aller Granulozyten darstellen, resultiert ihre unkontrollierte Aktivierung in einer massiven Aktivierung des angeborenen Immunsystems (25). 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. 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 (10, 19, 26).

Insgesamt wird so ein Entzündungsprozess in Gang gesetzt, der durch die Komplement-Neutrophilen-Interaktion vermittelt wird und als starker chemischer Lockstoff für weitere Neutrophile wirkt (Chemotaxis) (23).

### **Einteilung der Erkrankung**

Die AAV kann nach klinischem oder serologischem Erscheinungsbild eingeteilt werden. Klinisch wird zwischen den drei Hauptvarianten GPA (vormals Wegener-Granulomatose), MPA und eosinophiler GPA (EGPA, vormals Churg-Strauss Syndrom) unterschieden. Die Einteilung nach serologischem Erscheinungsbild erfolgt anhand der Oberflächenproteine, die von den ANCA erkannt werden. Es wird zwischen Antikörpern gegen PR3 (häufiger mit einem GPA-Phänotyp assoziiert) und gegen MPO (häufiger mit einem MPA-Phänotyp assoziiert) unterschieden (3, 27, 28). Die GPA und MPA stellen die beiden häufigsten Formen der Erkrankung dar, können rasch progredient verlaufen und binnen kurzer Zeit zu schweren chronischen Organschäden (z. B. terminales Nierenversagen, schwere alveoläre Hämorrhagie, irreversible Schädigung peripherer Nerven) oder auch zum Tod führen (2, 3, 27, 29). Die Zulassung für Avacopan gilt für die schwere und aktive GPA und MPA.

Es gibt bis heute keine diagnostischen Kriterien für die AAV (30). Ersatzweise werden die im Jahr 2022 veröffentlichten Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), sowie die Definitionen der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) von 2012 herangezogen (Tabelle 3-1) (30).

Tabelle 3-1: Klassifikationskriterien von ARC/EULAR und Definitionen der CHCC

Erkrankung	ACR/EULAR	CHCC
Granulomatose mit Polyangiitis	$\geq 5$ Punkte für Klassifikation erforderlich	Nekrotisierende granulomatöse Entzündung, die meist die oberen und unteren Atemwege betrifft, und nekrotisierende Vaskulitis, die kleine bis mittelgroße Gefäße (z. B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen, Arterien und Venen) betrifft. Nekrotisierende Glomerulonephritis ist häufig
	<i>Klinisch:</i>	
	Nasenbeteiligung mit blutigem Ausfluss, Ulzerationen, Verkrustungen, Verstopfung oder Septumdefekt/-perforation + 3	
	Knorpelbeteiligung mit Entzündung von Nasen-/Ohrknorpel, Heiserkeit, Stridor, endobronchialer Beteiligung oder Sattelnase + 2	
	Schallleitungs- oder sensorineuraler Hörverlust + 1	
	<i>Laborchemisch/bildgebend/histologisch:</i>	
	Positive c-ANCA oder PR3-Ak + 5	
	Pulmonale Knötchen, Infiltrate oder Kavernen + 2	
	Granulome, extravaskuläre granulomatöse Entzündung, Riesenzellen + 2	
	Entzündung, Konsolidierung oder Erguss des (para-)nasalen Sinus oder des Mastoids + 1	
	Pauci-immune GN + 1	
	Positive p-ANCA oder MPO-Ak - 1	
Periphere Eosinophilie $\geq 1 \times 10^9/l$ - 4		
Mikroskopische Polyangiitis	$\geq 5$ Punkte für Klassifikation erforderlich	Nekrotisierende Vaskulitis mit wenig oder ohne Immunkomplexablagerungen, hauptsächlich kleine Gefäße betreffend (z. B. Kapillaren, Venolen oder Arteriolen). Nekrotisierende Arteriitis, die kleine und mittelgroße Arterien betrifft, kann vorkommen. Nekrotisierende Glomerulonephritis ist sehr häufig. Pulmonale Kapillaritis tritt häufig auf. Granulomatöse Entzündung kommt nicht vor
	<i>Klinisch:</i>	
	Nasale Beteiligung: blutiger Schnupfen, Ulzera, Krusten, Obstruktion, septaler Defekt/Perforation - 3	
	<i>Laborchemisch/bildgebend/histologisch:</i>	
	Positiver Test auf p-ANCA oder MPO-ANCA + 6	
	Fibrose oder interstitielle Lungenerkrankung + 3	
	Pauci-immune GN in der Biopsie + 3	
	Positiver Test auf c-ANCA oder PR3-ANCA - 1	
Eosinophilie $\geq 1 \times 10^6/l$ - 4		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle (30)		

Aufgrund der Zulassung von Avacopan für erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA wird nicht näher auf die EGPA eingegangen (1).

## **Diagnose**

Die klinische Präsentation der AAV ist sehr heterogen und kann oft unspezifisch sein, so dass eine AAV für Monate oder Jahre unerkannt bleiben kann (31). Bei jedem dritten Patienten dauert die Diagnosefindung länger als sechs Monate (27). Eine AAV verläuft unbehandelt rasch progredient und kann in kurzer Zeit zu schweren Organschäden führen. Wegen der Seltenheit der Erkrankung und häufig unspezifischer Symptome können sich Organschädigungen bereits frühzeitig manifestiert haben, bevor die Erkrankung diagnostiziert wird. Um die richtige Diagnose zu stellen, ist ein multidisziplinärer Ansatz erforderlich, da die AAV mit vielen anderen Krankheiten verwechselt werden kann (31).

Die Diagnostik der AAV beruht auf einer Kombination aus Laboruntersuchungen, histologischen Untersuchungen (Nierenbiopsie), klinischen Befunden, sowie bildgebenden Verfahren (2, 5, 32). Wichtige Hinweise auf eine Nierenbeteiligung liefern der Kreatininwert und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR), anhand derer die Nierenfunktion beurteilt werden kann (2, 30).

### ***Labormedizinische Untersuchungen***

Bei Verdacht auf eine AAV sollte eine ANCA-Testung erfolgen. Mittel der Wahl sind dabei antigenspezifische Immunassays, die sensitiv und spezifisch die AAV-spezifischen PR3- und MPO-ANCA nachweisen. Bei negativem Ergebnis und weiterhin bestehendem klinischen Verdacht auf eine AAV kann ein anderer Immunassay oder eine indirekte Immunfluoreszenz durchgeführt werden (2, 5). Dabei haben antigenspezifische Immunassays eine bessere diagnostische Genauigkeit als die indirekte Immunfluoreszenz (33).

Die Diagnose der AAV sollte nicht allein auf dem serologischen Nachweis von ANCA beruhen. Einerseits können ANCA auch bei anderen inflammatorischen Erkrankungen und Infektionen gefunden werden oder arzneimittelinduziert gebildet werden (5). Andererseits schließt ein negativer Befund eine AAV nicht grundlegend aus (2, 5, 32), da abhängig vom angewendeten Verfahren (antigenspezifische Immunassays oder indirekte Immunfluoreszenz) und genutztem Test der Anteil an erkrankten, aber ANCA-negativen Patienten auf etwa 10 % geschätzt wird (32, 34, 35). Gründe für eine ANCA-Negativität können eine auf die Niere oder seltener auf den Respirationstrakt begrenzte Erkrankung sein (34, 36).

Laboruntersuchungen umfassen u. a. ein Blutbild, Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein (CRP), Nierenparameter, sowie die Analyse des Urins auf Proteinurie und Hämaturie, sowie des Urinsedimentes auf unselektive Proteinurie und dysmorphe Erythrozyten. Serologische und histologische Untersuchungen dienen zum Nachweis von PR3- und MPO-ANCA. Eine mögliche Nierenentzündung kann über das hochsensitive CRP und die Hämaturie bestimmt werden (2, 30, 32).

### ***Histologische Untersuchungen nach Biopsie***

Im Anschluss an die Laboruntersuchungen sollte die Verdachtsdiagnose durch eine Biopsie der klinisch betroffenen Organe abgesichert werden. Bei der GPA beispielsweise lässt sich der Nachweis über eine unkomplizierte Biopsie der Nasenschleimhaut führen. Biopsien der Haut, dem Gastrointestinaltrakt und den Bronchien sind möglich, aber diagnostisch oftmals unspezifisch. Generell muss bei Organbeteiligung das Risiko individuell abgewogen werden, etwa bei ungünstig gelegener Lungenbeteiligung. Da die Krankheit häufig durch eine Entzündung (Glomerulonephritis) und Funktionsstörung der Niere gekennzeichnet ist, empfehlen aktuelle Leitlinien bei Verdacht auf AAV die histologische Auswertung einer Nierenbiopsie, mit deren Hilfe zwischen entzündlichen und therapeutisch beeinflussbaren Veränderungen und bereits eingesetzten irreversiblen Schäden unterschieden werden kann. Andere Manifestationen wie z. B. Asthma können durch eine Lungenbiopsie festgestellt werden. Bei schwierigen Fragestellungen wird empfohlen, einen in Vaskulitis und Glomerulonephritis erfahrenen Referenzpathologen hinzuzuziehen (37).

Die Initiierung einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit klinischer Präsentation einer Vaskulitis der kleinen Gefäße in Kombination mit positiven PR3- oder MPO-ANCA sollte nicht durch die Durchführung einer Biopsie verzögert werden (5, 32).

### ***Bildgebende Verfahren***

Bildgebende Verfahren können Röntgen-Thorax, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sein (2, 10). Differentialdiagnostisch wird die GPA von der MPA durch die Bildung von Granulomen (entzündungsbedingte, knotenartige Gewebeneubildungen) unterschieden, die bei der MPA fehlen (2, 10, 30).

### ***Bestimmung von Krankheitsaktivität und Organschäden***

Entsprechend der klinischen Symptomatik werden eine systematische Organdiagnostik und eine Bestimmung der Krankheitsaktivität empfohlen. Darüber hinaus sollte die Aktivitätsbestimmung regelmäßig wiederholt werden, wobei aktive Manifestationen der Erkrankung, irreversible chronische Schäden und der Funktionsstatus erfasst und im Behandlungskonzept berücksichtigt werden sollten (2, 37). Die Krankheitsaktivität kann durch den BVAS, einen vom Arzt auszufüllenden, vaskulitisspezifischen Fragebogen ermittelt werden (2, 10, 38, 39). Permanente Organschäden werden durch einen vaskulitisspezifischen Fragenkatalog, den Vaskulitis Damage Index (VDI), abgebildet (10, 40). Der BVAS zur Diagnose korreliert signifikant mit dem VDI fünf Jahre nach Diagnose (41). Damit existieren für die Vaskulitis trotz ihrer Seltenheit spezifische Messinstrumente, die in vielfältigen Studien und Patientenpopulationen validiert wurden, jedoch in der Praxis aufwändig und daher oft nicht praktikabel sind.

### **Risikofaktoren**

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

### **Genetische Faktoren**

Es gibt zwingende Beweise für die Beteiligung genetischer Faktoren an der Pathogenese der AAV, obwohl eine genetische Prädisposition allein diese komplexe Erkrankung nicht erklärt (10). Eine genomweite Assoziationsstudie zeigte, dass verschiedene humane Leukozytenantigene (HLA)-Allele mit dem Auftreten von PR3- und MPO-ANCA korrelieren. Bestimmte genetische HLA-Varianten scheinen, nach Stimulation mit einem immunogenen Trigger, die Chance auf die Entwicklung pathogener ANCA-Antikörper zu erhöhen (42, 43).

### **Umweltfaktoren**

Zu den Umweltfaktoren, die die Entwicklung von pathogenen ANCAs induzieren könnten, gehören:

- die Exposition gegenüber exogenen Antigenen, die die ANCA-Epitop-Spezifität beeinflussen (z. B. Mikroben),
- neu exprimierte oder modifizierte ANCA-Autoantigene (z. B. alternativ gespleißtes Transkript oder Antisense-Transkripte),
- die immunogene Darstellung von ANCA-Autoantigenen (z. B. auf apoptotischen Zellen) oder
- der Verlust der effektiven Suppression einer natürlichen niedrigschwelligen ANCA-Autoimmunreaktion z. B. aufgrund defekter T-Zellen, B-Zellen oder weiterer Suppressorzellen.

Es wird vermutet, dass die Etablierung pathogener Entzündungsreaktionen multifaktoriell getriggert wird (13). Einige epidemiologische Studien berichten von einem zyklischen Auftreten der GPA, was mit einem infektiösen Auslöser vereinbar ist. Obwohl die Mehrzahl der Publikationen einen Anstieg der Inzidenz der GPA im Winter beschreibt, lassen Studien, die auf eine höhere Inzidenz im Sommer hinweisen, keine saisonale Tendenz erkennen (10).

In einer ländlichen Region Großbritanniens wurde die Landwirtschaft als Risikofaktor sowohl für GPA als auch für MPA identifiziert, was indirekt die Exposition gegenüber Pestiziden und Düngemitteln als mögliche pathogenetische Faktoren impliziert (10). Außerdem wurde die Umweltverschmutzung, insbesondere die Kohlenmonoxid-Konzentration, mit einem erhöhten AAV-Risiko in dicht besiedelten Regionen Chinas in Verbindung gebracht. Andere postulierte Risikofaktoren sind ultraviolettes Licht, Rauchen, Lösungsmittel, aber kein einzelner Umweltfaktor scheint für sich allein ein größeres Risiko darzustellen (10).

### **Arzneimittel-induzierte Vaskulitis**

Verschiedene Arzneimittel werden mit ANCA assoziiert bzw. weisen einige Merkmale einer AAV auf (10, 44, 45). Propylthiouracil und, in geringerem Maße, einige andere Schilddrüsenmedikamente, sind häufig mit MPO-ANCA assoziiert. Kokain, das mit dem Antihelminthikum Levamisol verschnitten wurde, Hydralazin (ein blutdrucksenkender Vasodilatator) und Minocyclin (ein Tetrazyklin-Antibiotikum) können ebenfalls mit ANCA-Positivität assoziiert sein (10). Insbesondere bei Konsum von Kokain-Levamisol kann die Hautbeteiligung stärker, auffälliger, variantenreicher und schwerer sein. Zudem kann eine Neutropenie bei AAV sekundär zu Propylthiouracil oder Kokain-Levamisol vorhanden sein (10). Hydralazin als genereller Transkriptionsaktivator erhöht vermutlich die Expression von PR3 und MPO auf neutrophilen Granulozyten und steigert die Chance auf die Bildung von Auto-Antikörpern und/oder die Aktivierbarkeit dieser Zellen (45). Hydralazin und Minocyclin sind mit einem Lupus-ähnlichen Phänotyp assoziiert (10). Eine arzneimittelinduzierte Vaskulitis ist oft durch Hochtiter-MPO-ANCA und das Vorhandensein von anderen Auto-Antikörpern wie z. B. antinukleäre Antikörper gekennzeichnet (34). Die Mechanismen, die der arzneimittelinduzierten Vaskulitis zugrunde liegen, sind derzeit aber unklar.

### **Prognose**

In den 1950er Jahren lag das durchschnittliche Überleben von Patienten mit unbehandelter GPA bei fünf Monaten. Die 1-Jahres-Mortalität betrug damals etwa 80 % (8, 46, 47). Aktueller Standard ist die Testung in der Indirekten Immunfluoreszenz (IFT) gefolgt von Antigenspezifischen-Tests (48). Diese ermöglichen eine frühere Diagnosestellung und eine optimierte Behandlung. Durch die immunsuppressive Behandlungsmöglichkeiten und verbesserte supportive Therapien, stieg die 1-Jahres-Überlebensrate für AAV-Patienten (10, 49) und wird heute auf 80 bis 88 % beziffert (47). Die 5-Jahres-Überlebensrate für AAV-Patienten liegt bei 70 bis 78 %. Das kumulative Überleben 15 Jahre nach Diagnose beträgt etwa 53,5 % (47). Das Risiko zu versterben ist für AAV-Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung dennoch weiterhin erhöht und deren Übersterblichkeit wird auf 7,9 % (nach einem Jahr) bzw. 12,1 % (nach fünf Jahren) geschätzt (47).

Die Haupttodesursachen innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose sind Infektionen und eine aktive Vaskulitis, später kardiovaskuläre Ereignisse, maligne Erkrankungen und Infektionen (50). Patienten mit AAV haben ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheiten im Vergleich zu Kontrollgruppen. Viele Studien berichten über ein insgesamt erhöhtes Risiko für Krebs bei AAV-Patienten, insbesondere für Harnblasenkrebs, Lymphome und Non-Melanoma-Hautkrebs (50). GC, die vor der Zulassung von Avacopan als üblicher Kombinationspartner der immunsuppressiven Therapie verwendet wurden (37, 51), tragen erheblich zum Risiko von Infektionen bei, die im ersten Jahr nach der AAV-Diagnose eine häufigere Todesursache darstellen als die Vaskulitis selbst (46, 52). Im Langzeitverlauf besteht bei AAV-Patienten generell ein hohes Risiko für weitere GC-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen wie Hautatrophie, Osteoporose, Gewichtszunahme und Stimmungsschwankungen. Deshalb wird in Studien der Glukokortikoid-Toxizitäts-Index (GTI) bestimmt, ein validiertes Messinstrument zur Erfassung der GC-Toxizität (52).

Ungünstig auf die Prognose von AAV wirkt sich ein Alter ab 65 Jahren, eine schwere Nierenkrankheit, pulmonale Hämorrhagie, erhöhte Serumkreatininwerte, ein hoher BVAS-Score sowie das Auftreten von Rezidiven aus (49). Neben der erhöhten Mortalitätsrate haben Patienten mit AAV ein stark erhöhtes Risiko für ein Nierenversagen. Bereits sechs Monate nach der Diagnose entwickeln 8 % der Patienten ein terminales Nierenversagen (end stage renal disease, ESRD) (53). Eine ESRD hat großen Einfluss auf die Morbidität, die Gesundheitskosten und die Mortalität der AAV (54). Trotz verbessertem Überleben entwickeln 20 bis 30 % der AAV-Patienten fünf Jahre nach Diagnose eine ESRD (8). Dabei stellt die Nierenhistologie einen wichtigen Indikator für das langfristige Risiko eines Nierenversagens dar (32). So ist das Vorliegen überwiegend sklerotischer Glomeruli mit einer schlechten Prognose im Hinblick auf das renale Überleben assoziiert (32, 55). Das Verhindern der Entwicklung einer ESRD oder eines Nierenversagens stellt daher ein wichtiges Ziel in der Behandlung der AAV dar (54).

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

Etwa 80 % der Patienten mit GPA und 90 % mit MPA entwickeln eine Nierenbeteiligung während des Krankheitsverlaufs (56). Bei etwa 52 bis 94 % der GPA-Patienten kann es zu einer Lungenbeteiligung während des Krankheitsverlaufs kommen (2, 32, 57) (Tabelle 3-2). Zusätzlich zu einer Vaskulitis der Lungengefäße, die die Wahrscheinlichkeit für Lungenblutungen massiv erhöht, sind Patienten mit GPA auch prädestiniert für die Entwicklung von Granulomen, die zu Funktionsstörungen der zentralen Lungengefäße führen und dadurch die Lungenfunktion beeinträchtigen können (58). Bei GPA-Patienten ist die Krankheitsaktivität im HNO-Trakt signifikant höher als bei MPA-Patienten (59).

Das Wiederauftreten der Krankheitssymptome stellt für AAV-Patienten ein großes Problem dar. Plötzliche Rückfälle (Rezidive) können immer wieder auftreten, lassen sich nicht vorhersagen und sind oft organ- oder lebensbedrohend. Rezidive gehen mit einer hohen Krankheitslast sowie einem erhöhten Mortalitätsrisiko für Patienten mit AAV einher (60, 61). Verschiedene Faktoren erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs nach Erreichen einer Remission (Tabelle 3-3). Die Diagnose einer GPA, das Vorhandensein von PR3-ANCA und die Beteiligung der oberen oder unteren Atemwege scheinen die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu erhöhen. Derzeit wird diese mit ca. 50 % bis fünf Jahre nach der Diagnose angegeben (10). Dabei weisen GPA-Patienten ein schlechteres rezidivfreies Überleben, aber ein besseres Nierenüberleben als MPA-Patienten auf (59, 62). Zudem zeigen GPA-Patienten eine häufigere extrarenale Beteiligung und höhere initiale BVAS-Werte als MPA-Patienten. Generell ist die Rezidivquote von GPA-Patienten höher (59). Auch in Verbindung mit jedem Rezidiv können sich Symptome wie Nierenfunktionsstörungen bis hin zur Insuffizienz, Beteiligung der Lunge (Lungenblutung), Purpura, eine Beteiligung der Augen und des HNO-Bereichs, neurologische Störungen sowie weitere unspezifische systemische Symptome manifestieren (60, 61).

***Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten***

Es gibt keinen Unterschied der Erkrankungshäufigkeit zwischen den Geschlechtern (63). Das weibliche Geschlecht wird mit einer besseren Überlebensrate der Nieren assoziiert (59).

Eine AAV kann potenziell alle Altersgruppen betreffen. Eine erhöhte Inzidenz wurde bei Personen im Alter von 60 bis 70 Jahren beobachtet (63, 64). Das Auftreten der Krankheit in einem höheren Alter ist mit einer erhöhten Häufigkeit einer Nierenbeteiligung und schwererem Verlauf assoziiert. Organschäden, gemessen mit Hilfe des VDI, sind bei Patienten älter als 65 Jahre signifikant höher als bei jüngeren Patienten. Insgesamt stellt ein höheres Alter einen unabhängigen Risikofaktor für das Versterben der Patienten innerhalb von sechs Monaten nach der Diagnose dar (64). Hingegen sind systemische, neurologische und/oder kardiovaskuläre Beteiligung sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten älter als 65 Jahre häufiger (64). Patienten jünger als 65 Jahre haben im Vergleich zu älteren Patienten höhere Raten an muskuloskelettalen, kutanen und HNO-Manifestationen. Jüngere Patienten, die anfänglich eine niedrigere eGFR vorweisen, zeigen wiederum im ersten Behandlungsjahr eine deutlichere Verbesserung der eGFR (65).

***Besonderheiten von weiteren Patientengruppen***

Eine Nierenbeteiligung ist generell mit einer schlechteren Prognose verbunden (66). 23 % der Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose eine Nierenersatztherapie benötigen, versterben innerhalb von sechs Monaten (67). Das Risiko eines terminalen Nierenversagens wächst mit jedem Schub der Erkrankung und erreicht bei Patienten mit Nierenbeteiligung eine Wahrscheinlichkeit von 20 %. Bei Patienten mit einer eGFR von unter 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> steigt das Risiko eines terminalen Nierenversagens oder des Versterbens der Patienten auf 50 % innerhalb von fünf Jahren (68).

Etwa 10 % der Patienten weisen eine ANCA-Negativität auf (32, 34). Obwohl diese Patienten einen ähnlichen klinischen Verlauf haben und auf dieselbe Behandlung ansprechen wie ANCA-positive Patienten, begrenzt sich die Erkrankung häufig nur auf die Nieren oder verläuft als eine weniger schwere systemische Erkrankung (34).

PR3-ANCA-positive Patienten haben tendenziell ein geringeres Risiko für eine Nierenkrankheit, mit aktiveren aber weniger chronischen Nierenläsionen als anti-MPO-positive Patienten. Sie weisen häufiger HNO- oder Augenbeteiligungen auf. Zudem ist der initiale BVAS-Score höher. Demographisch sind diese Patienten häufiger männlich und jünger (62). Neu diagnostizierte Patienten mit AAV und Patienten mit PR3-ANCA-Positivität zeigen die größten Veränderungen bzgl. der Lipidwerte innerhalb von sechs Monaten nach Remissionsinduktion im Vergleich zu Baseline (69) und damit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Der ANCA-Typ hat keinen Einfluss auf die Veränderung der Nierenfunktion über die Zeit. Die höhere anfängliche eGFR bei PR3-ANCA-positiven Patienten spiegelt wahrscheinlich die frühere Vorstellung dieser Patienten beim Arzt aufgrund einer ausgeprägteren extrarenalen Erkrankung wider (65).

Die Rezidivrate sowie die renale Überlebensrate sind zwischen MPO- und PR3-ANCA-positiven Patienten vergleichbar (62, 70).

Andere Studien zeigen, dass die Rezidivrate abhängig von der Medikation ist (71). Bei MPO-ANCA-positiven Patienten traten Rezidive bei 12 % bzw. 15 % der Patienten, die mit CYC bzw. mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) behandelt wurden, auf. Hingegen wurden bei PR3-ANCA-positiven Patienten, die mit CYC bzw. MMF behandelt wurden, bei 24 % bzw. 48 % Rezidive beobachtet. Bei der Behandlung mit RTX hatten PR3-ANCA-positive Patienten im Vergleich zu CYC ein höheres Rezidivrisiko, aber auch eine höhere Rate an kompletten Remissionen nach sechs Monaten. Eine Therapie mit AZA zur Remissionserhaltung ist mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert (62).

### **Symptomatik und klinisches Bild**

Die Symptomatiken der verschiedenen AAV-Typen teilen unspezifische klinische Merkmale einer systemischen Entzündung wie Gewichtsverlust Unwohlsein, Fatigue, Arthralgie und Myalgie, die sich auf die systemische Autoimmunpathophysiologie zurückführen lassen, gemeinsam (10, 72).

Verschiedene Organe und Gewebe sind betroffen, wobei sich die Häufigkeit und das Ausmaß zwischen GPA und MPA unterscheiden (Tabelle 3-2) (2, 10, 32). 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 Lunge (10). Meistens leiden die Betroffenen jedoch unter diversen, häufig gemeinsam auftretenden Symptomen wie einer Beteiligung der Nieren und/oder seltener der Lunge, einem allgemeinen Krankheitsgefühl mit Fieber, Arthralgie und Myalgie, einem Hautausschlag, einer peripheren Neuropathie, einer HNO-Manifestation und weiteren Symptomen, abhängig vom betroffenen Organ (13, 27, 32). Mögliche Symptome, die bei einer AAV auftreten können, sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst.

Tabelle 3-2: Häufigkeit der Organbeteiligung bei der AAV sowie mögliche Organmanifestationen und Symptome (alphabetische Reihenfolge)

Organsystem	Häufigkeit bei GPA/ MPA in den Leitlinien	Symptome der betroffenen Organe (Quelle)
Allgemeine Symptome einer chronischen Entzündung/ konstitutionelle Symptome	<u>S3-Leitlinie</u> 40 – 88 %/73 – 93 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber Gewichtsverlust, Myalgien, Arthralgien, Arthritis, Myositis (2, 10, 72)</li> </ul>
Auge/Orbita	<u>S3-Leitlinie</u> 24 – 61 %/4 – 30 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomatöse orbitale oder retroorbitale Massen (10), orbitales Granulom (2)</li> <li>• Entzündungen des vorderen Augensegments (z. B. Konjunktivitis, Keratitis) (2, 10)</li> <li>• Netzhautvaskulitis (2, 10)</li> <li>• Uveitis (2)</li> <li>• Neuritis nervi optici, ischämische Optikusneuropathie (2, 10)</li> <li>• Skleritis mit schmerzhaften, roten Augen (2, 72), Episkleritis (2)</li> </ul>
Gastrointestinal	<u>S3-Leitlinie</u> 3 – 19 %/2 – 56 % <u>KDIGO-Leitlinie</u> 50 %/50 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nekrose, hämorrhagischer Infarkt (10)</li> <li>• Bauchschmerzen (z. B. Claudicatio abdominalis) (2)</li> <li>• Diarrhö (2)</li> <li>• Blutung (2)</li> <li>• Organperforation (2)</li> </ul>
HNO	<u>S3-Leitlinie</u> 72 – 99 %/2 – 31 % <u>KDIGO-Leitlinie</u> 90 %/35 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische Rhinitis, Sinusitis, Laryngitis (2, 10)</li> <li>• Chronische Otitis media → kann zu Schwerhörigkeit führen (72, 73)</li> <li>• Nasennebenhöhlenschmerzen, Krustenbildung, Rhinorrhoe (72, 73)</li> <li>• Zerstörungen der Weichteile, einschließlich des Nasenknorpels → Schäden des Gesichtsknorpels können zu einer resultierenden Deformation der Nase („Sattelnase“) führen (73)</li> <li>• Perforation der Nasenscheidewand, des Gaumens oder der Ohrmuschel (73)</li> <li>• Nasenobstruktion mit Hyposmie oder Anosmie (oft das erste auf GPA hinweisende Symptom) (73)</li> <li>• Chronische nasale Besiedelung von Staphylococcus aureus (73)</li> </ul>
Haut	<u>S3-Leitlinie</u> 10 – 46 %/2 – 62 % <u>KDIGO-Leitlinie</u> 40 %/40 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarkt der Haut (53)</li> <li>• Palpable Purpura (2, 53)</li> <li>• Ulzera (Geschwüre) oder Gangrän/Nekrosen (2, 53)</li> <li>• Livedo (2)</li> <li>• Subkutane Knoten (2)</li> </ul>

Organsystem	Häufigkeit bei GPA/ MPA in den Leitlinien	Symptome der betroffenen Organe (Quelle)
Herz	<u>S3-Leitlinie</u> 0 – 25 %/3 – 18 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiomyopathie (10)</li> <li>• Perikarditis, Myokarditis, Herzklappenbefall, Koronariitis (2)</li> <li>• Herzinsuffizienz (2)</li> <li>• Herzrhythmusstörungen (2)</li> </ul>
Lunge	<u>S3-Leitlinie</u> 52 – 94 %/25 – 69 % <u>KDIGO-Leitlinie</u> 90 %/50 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kavitierende Lungenknötchen (10), Bildung von Knötchen oder Hohlräumen (74, 75)</li> <li>• Entzündungen und Infektionen: erschwertes Atmen, Kurzatmigkeit, Husten, Alveolitis/Pneumonitis (2, 72, 74, 75)</li> <li>• Alveoläres Hämorrhagiesyndrom; massive Hämoptysen (Bluthusten) bis hin zum Atemstillstand (2, 72, 74, 75)</li> <li>• Pleuritis, Pleuraerguss (2, 74, 75)</li> <li>• GPA: Bronchusstenosen, pulmonale (einschmelzende) Rundherde (2)</li> <li>• MPA: Lungenfibrose (2)</li> </ul>
Muskuloskelettal	<u>S3-Leitlinie</u> 52 – 81 %/46 – 62 % <u>KDIGO-Leitlinie</u> 60 %/60 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myalgien (2)</li> <li>• Arthralgien (2)</li> <li>• Arthritis (2)</li> <li>• Myositis (2)</li> </ul>
Neurologisch	<u>S3-Leitlinie</u> peripheres Nervensystem 15 – 41 %/14 – 58 % Zentrales Nervensystem 3 – 13 %/0 – 40 % <u>KDIGO-Leitlinie</u> 50 %/30 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen, Brennen, Taubheitsgefühl, Gliederschwäche, partielle Lähmungen der äußeren Extremitäten und andere sensorische und/oder motorische Defizite (76)</li> <li>• Seltener (5 – 15 % der Patienten): zentralnervöse Manifestationen (76) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kopfschmerzen (76)</li> <li>○ Neuropsychiatrische Symptome wie kognitive Beeinträchtigung oder Gedächtnisstörungen (76)</li> <li>○ Neurologische Symptome wie Anfälle, Lähmungen oder Bewusstseinsstörungen (vorübergehend oder permanent) (76)</li> <li>○ Pachymeningitis, ZNS-Vaskulitis, Hirnnervenausfälle, Granulom/Raumforderung (2)</li> </ul> </li> <li>• Peripheres Nervensystem: Polyneuropathie/ Mononeuritis multiplex aufgrund einer fokalen Vaskulitis der Vasa nervorum (2, 10, 72).</li> </ul>

Organsystem	Häufigkeit bei GPA/ MPA in den Leitlinien	Symptome der betroffenen Organe (Quelle)
Niere	<u>S3-Leitlinie</u> 40 – 100 %/75 – 100 % <u>KDIGO-Leitlinie</u> 80 %/90 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asymptomatisch bis zum Auftreten eines fortgeschrittenen Nierenversagens (68, 77)</li> <li>• ESRD (53)</li> <li>• Schnell progrediente Glomerulonephritis mit Hämaturie, Proteinurie und Bluthochdruck (10, 22)</li> <li>• Nekrotisierende Glomerulonephritis (2)</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 32)		

### ***Beteiligung des HNO-Trakts, der Atemwege und der Lunge***

Eine HNO-Beteiligung ist bei einer GPA beim überwiegenden Teil der Fälle bereits bei Diagnose vorhanden. Sie kann sich unter anderem als Krustenbildung, Rhinorrhoe, Sinusitis oder als chronische Otitis media äußern, die bereits im frühen Stadium der AAV zu einer Schwerhörigkeit führen kann. (73).

Ähnliche nekrotisierende oder granulomatöse Läsionen im Respirationstrakt, einschließlich der pulmonalen Kapillaritis, äußern sich durch Kurzatmigkeit, Husten und Hämoptysen aufgrund pulmonaler Blutungen. Weiterhin können kavitierende Lungenknötchen vorhanden sein. Die Lunge und die oberen Atemwege sind häufig durch Entzündung und Infektionen betroffen. Dies kann sich durch erschwertes Atmen, Bildung von Knötchen oder Hohlräumen, Pleuraerguss, massivem Bluthusten bis hin zum Atemstillstand äußern (74, 75).

In der Nase kann die nekrotisierende granulomatöse Entzündung bei GPA zu schweren Zerstörungen der Weichteile, einschließlich des Nasenknorpels führen. Schäden des Gesichtsknorpels können in einer resultierenden Deformation der Nase zu einer „Sattelnase“ führen. Daneben können ebenfalls eine Perforation der Nasenscheidewand, des Gaumens oder der Ohrmuschel entstellende Folgen der Erkrankung sein (73). Die Beteiligung des Nasensinus ist die häufigste Erscheinungsform. Nasenobstruktion mit Hyposmie oder Anosmie ist oft das erste auf eine GPA hinweisende Symptom. Eine chronische nasale Besiedelung von *Staphylococcus aureus* besteht bei ca. 63 bis 72 % der Patienten mit AAV, vor allem bei Patienten mit GPA, und zeigt ein hohes Risiko für eine refraktäre Erkrankung (10, 78, 79).

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

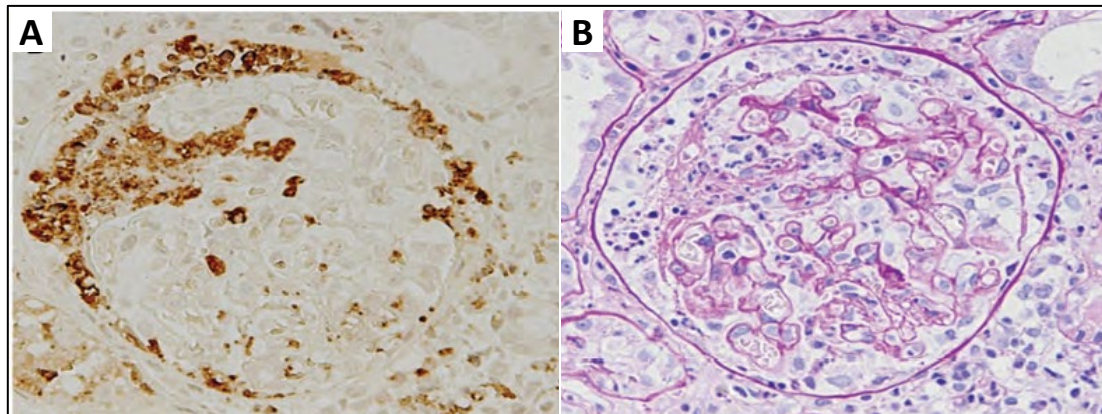
Die Vaskulitis der Niere ist eine häufige und medizinisch schwerwiegende Erscheinungsform der AAV bei Patienten mit GPA und MPA. Etwa 80 % der Patienten mit GPA und 90 % mit MPA entwickeln eine Nierenbeteiligung während des Krankheitsverlaufs (56).

Der Niere kommt bei der AAV eine Sonderstellung zu: Am häufigsten löst die AAV in der Niere systemisch inflammatorische Reaktion aus. Die Lockerung des Epithels der Bowman-Kapseln wird noch verstärkt, da diese Zellen selbst den C5aR exprimieren und dadurch verstärkt auf C5a reagieren. Die Endothelzellschicht der Glomeruli lockert sich, wodurch Flüssigkeit vermehrt austritt und eine Funktionseinschränkung der Niere hervorruft (21, 80).

Neutrophile Granulozyten, die durch C5a-Bindung mit Abrundung reagieren, verlieren dadurch ihre Flexibilität und Plastizität (10), was ihren Austritt aus dem Blutstrom erhöht (24). In der Bowman-Kapsel sammeln sich die neutrophilen Granulozyten als extraglomeruläre Aggregate an, die nach dem Absterben nekrotische Zonen bilden, die im histologischen Bild als Halbmonde erscheinen und die Filtrationsfunktion der Niere beeinträchtigen (Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2) (81). Da die Nieren nur über geringe regenerative Kapazitäten verfügen und die Ablagerungen der neutrophilen Granulozyten in den Glomeruli der Nieren kaum abgebaut werden können, sind die Nierenschädigungen in den meisten Fällen irreversibel (82).

Eine Nierenbeteiligung ist so lange asymptomatisch, bis ein fortgeschrittenes Nierenversagen auftritt. Daher sollte die Nierenbeteiligung bei AAV diagnostiziert und behandelt werden, bevor der Patient erkennbare Symptome wahrnimmt. Die Folgen einer versäumten oder verzögerten Diagnose einer Nierenbeteiligung sind potenziell lebensbedrohend, da das Überleben und das Risiko einer ESRD bei der klinischen Präsentation eng mit der Nierenfunktion assoziiert sind (68, 77). Klassischerweise ist der wichtigste beschriebene prognostische Faktor, der die Nierenprognose bei Patienten mit AAV bedingt, der Grad der Nierenfunktionseinschränkung zu Beginn der Erkrankung (77). Nierenbiopsien ermöglichen demnach nicht nur die Diagnose, sondern auch eine Einschätzung der Prognose der AAV. Histologisch kann zwischen verschiedenen Subklassen der Erkrankung unterschieden werden (sklerotisch, fokal, halbmondförmig oder gemischt).

Diese Klassifizierung umfasst aber nicht das Ausmaß der tubulointerstitiellen Läsionen oder die Nierenfunktion (10). Eine Vorhersage für die Entstehung einer ESRD wird mit der Etablierung eines renalen Risikoscores erreicht (83). Basierend auf den Parametern normale Glomeruli, tubuläre Atrophie und eGFR zum Zeitpunkt der Biopsie ist eine signifikante Vorhersage möglich, wobei die eGFR den wichtigsten prognostischen Faktor darstellt (77). Das Risiko einer ESRD wächst mit jedem Schub der Erkrankung und erreicht bei Patienten mit Nierenbeteiligung eine Wahrscheinlichkeit von 20 %. Bei Patienten mit einer eGFR von unter 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> steigt das Risiko einer ESRD und/oder der Patienten auf 50 % innerhalb von fünf Jahren zu versterben (68).



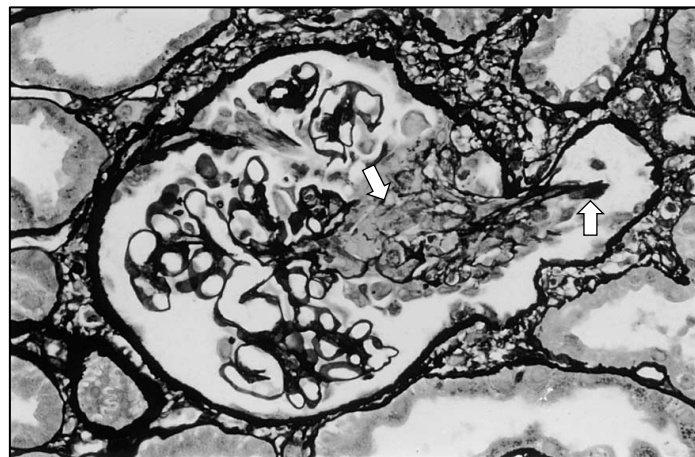
Quelle: modifiziert nach (84)

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

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

A: MPO-Färbung.

B: Gegenfärbung der bindegewebigen Glomerulus-Kapsel mittels Periodic acid Schiff-Reaktion.



Quelle: modifiziert nach (81)

### Abbildung 3-2: Schädigung des Nephrons

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

***Klinisches Bild eines Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA***

Avacopan ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (1). Die schwere aktive Form der GPA und MPA stellt eine akute organ- und lebensbedrohende Erkrankung dar (10), die zudem eine Hospitalisierung des Patienten erforderlich machen kann (85, 86). 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 lebensbedrohenden akuten Phase entgegenzuwirken (87).

**Zielpopulation**

Avacopan in Kombination mit einem RTX- oder CYC-Dosierungsschema ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA. Die Herleitung der Zielpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 dargestellt.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

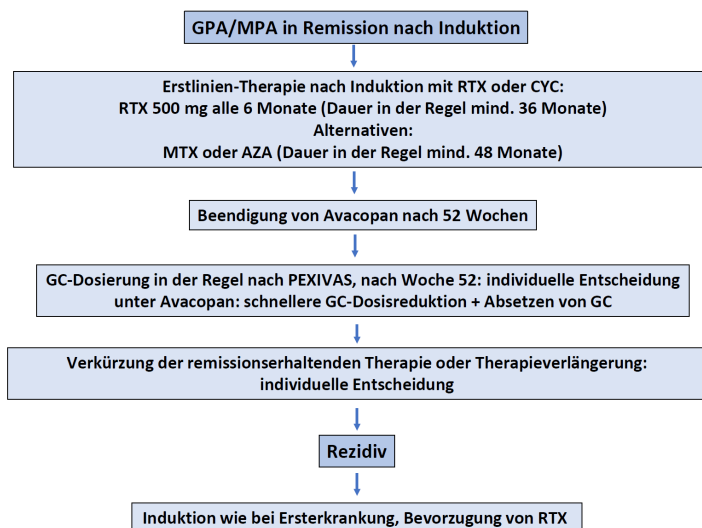
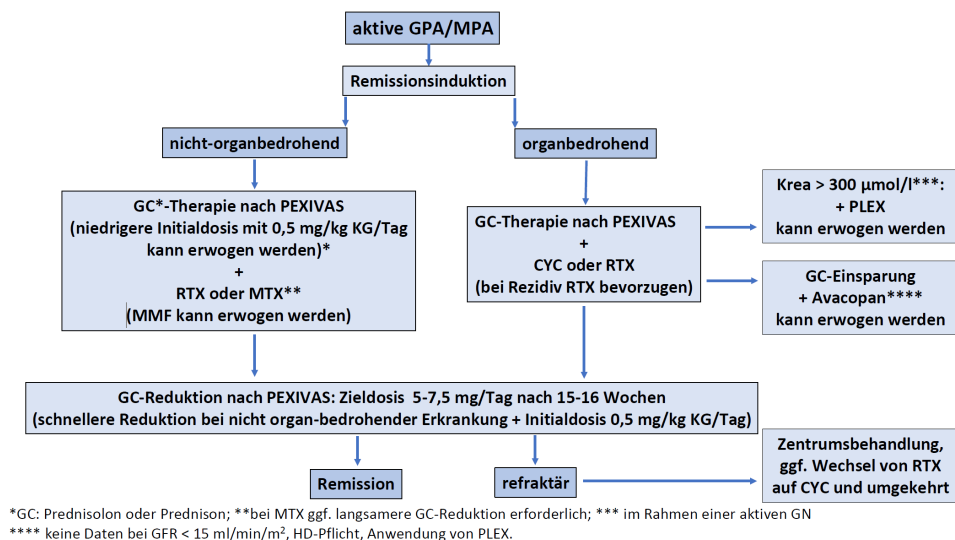
Avacopan ist in Kombination mit einem RTX- oder CYC-Dosierungsschema indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA.

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 (3, 5, 32). Sie kann verschiedene Organsysteme betreffen und schädigen. Abhängig vom Ausmaß der Schädigung wird zwischen einer AAV **ohne** und **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestation differenziert, was auch in den Therapiealgorithmen der aktuellen und relevanten Leitlinien Berücksichtigung findet (2, 5, 32). Eine GPA bzw. MPA **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestation entspricht dabei einer schweren aktiven GPA bzw. MPA und damit dem Anwendungsgebiet von Avacopan.

Ziel der Therapie der AAV ist eine möglichst vollständige Eliminierung 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 (Abbildung 3-3). Die Therapie ist somit patientenindividuell.

#### **Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der AAV**

Die S3-Leitlinie der DGRh unterscheidet zwischen Patienten **ohne** und **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen (Abbildung 3-3) (2, 5). Auch die EULAR-Leitlinie (2022) und die KDIGO-Leitlinie (2024) folgen dieser Systematik im Aufbau des Therapiealgorithmus (2, 5, 32).



Quelle: modifiziert nach (2)

Abbildung 3-3: Therapieschema der AAV aus der S3-Leitlinie der DGRh

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Remissionsinduktion

Ein wichtiges Therapieziel ist das Erreichen einer Remission. Eine Remission ist gemäß S3-Leitlinie der DGRh (2024) und EULAR-Leitlinie (2022) definiert als Abwesenheit typischer Zeichen, Symptome oder anderer Merkmale einer aktiven AAV mit oder ohne immunsuppressive Therapie (2, 5). Die KDIGO-Leitlinie (2024) definiert eine Remission als Abwesenheit von Krankheitsaktivität (BVAS = 0). Hämaturie und Proteinurie sind dabei nicht zwingend als Zeichen einer aktiven Erkrankung definiert (32).

Das Erreichen einer Remission ist somit nicht an einen festen Zeitrahmen gebunden, sondern die Dauer der Remissionsinduktion ist abhängig von verschiedenen Faktoren und damit patientenindividuell unterschiedlich (37). Grobe Richtwerte lassen sich lediglich aus den zeitlichen Hinweisen der Medikation abschätzen (5, 32).

Die aktuelle S3-Leitlinie der DGRh empfiehlt zur Remissionsinduktion folgende Wirkstoffkombinationen (2):

- Für Patienten **ohne** organ- und lebensbedrohende Manifestationen eine Kombination aus MTX oder RTX jeweils in Kombination mit GC.
- Für Patienten **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen eine Kombination aus RTX oder CYC jeweils in Kombination mit GC. Ein zusätzlicher Einsatz von Avacopan kann in Erwägung gezogen werden.

Die EULAR-Leitlinie (2022) empfiehlt zur Remissionsinduktion: für Patienten **ohne** organ- und lebensbedrohende Manifestationen RTX (alternativ: MTX oder MMF) jeweils in Kombination mit GC oder Avacopan und für Patienten **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen: RTX oder CYC jeweils in Kombination mit GC oder Avacopan (5). In der Phase Remissionsinduktion ist ein Tapering (sukzessive Verminderung) der GC-Dosis Predniso(lo)näquivalent auf 5 mg/Tag über einen Zeitraum von vier bis fünf Monaten empfohlen. Nach Übergang in die Phase der Remissionserhaltung wird eine Beendigung der Therapie mit Avacopan nach einer Therapiedauer von sechs bis zwölf Monaten empfohlen (5).

Für die Remissionsinduktion mit CYC gibt die KDIGO-Leitlinie (2024) an, dass bei andauernder Krankheitsaktivität die Behandlungsdauer auf sechs Monate ausgedehnt werden kann (32). Die KDIGO-Leitlinie spricht mit RTX oder CYC jeweils in Kombination mit GC oder Avacopan eine ähnliche Empfehlung zur Remissionsinduktion aus (32). Für Patienten mit einem Serumkreatinin-Spiegel von  $> 300 \mu\text{mol/l}$  ( $> 3,4 \text{ mg/dl}$ ) empfehlen alle drei Leitlinien eine Plasmapherese in Betracht zu ziehen (2, 5, 32).

### **Remissionserhaltung**

Die Remissionserhaltung ist ein wichtiges Therapieziel, da das Auftreten von Rezidiven mit Morbidität assoziiert ist (32). Die S3-Leitlinie empfiehlt die Therapie zur Remissionserhaltung für mind. 36 Monate bis 48 Monate nach Erreichen der Remission (2). Auch die EULAR-Leitlinie (2022) spricht Empfehlungen für ähnliche Zeiträume aus (24 bis 48 Monate). Bei Patienten mit einem vorangegangenen Rezidiv kann ein längerer Zeitraum in Erwägung gezogen werden (5). Die KDIGO-Leitlinie empfiehlt mit 18 bis 48 Monaten ebenfalls einen ähnlich langen Zeitraum der Therapie zur Remissionserhaltung (32). Bei der Festlegung des Zeitraumes sollen das patientenindividuelle Risiko für ein Rezidiv sowie der Wirkstoff, der zur Remissionserhaltung eingesetzt wird, berücksichtigt werden (2, 32).

Faktoren, die das Risiko eines Rezidivs erhöhen sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Faktoren, die das Risiko für ein Rezidiv erhöhen

Baselinecharakteristika	Krankheitscharakteristika (nach Diagnose)	Behandlung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose einer GPA</li> <li>• PR3-ANCA-Positivität</li> <li>• Hoher Serumkreatininspiegel</li> <li>• Ausgedehnte Erkrankung</li> <li>• HNO-Beteiligung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv in der Krankengeschichte</li> <li>• ANCA-Positivität am Ende der Phase der Remissionsinduktion</li> <li>• ANCA-Anstieg</li> <li>• Persistierende glomeruläre Mikrohämaturie (nach Abschluss der Induktionstherapie)</li> <li>• Persistierende Proteinurie (<math>\geq 0,05</math> g/mmol Kreatinin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedrige kumulative CYC-Dosis</li> <li>• Induktion mit MTX oder MMF anstelle von CYC</li> <li>• Absetzen der Immunsuppressiva</li> <li>• Absetzen der GC</li> </ul>
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 5, 32)</p>		

Für den Erhalt der Remission empfiehlt die S3-Leitlinie der DGRh von 2024 alle sechs Monate RTX für mind. 36 Monate. Alternativ werden bevorzugt MTX oder AZA für mind. 48 Monate empfohlen (2). Die EULAR-Leitlinie empfiehlt RTX für 24 bis 48 Monate (alternativ: MTX oder AZA) jeweils in Kombination mit GC. Avacopan kann als Alternative zu GC gegeben werden (5). Die S3-Leitlinie der DGRh begrenzt den Therapiezeitraum mit Avacopan aufgrund der Studienlage auf 52 Wochen und erkennt an, dass unter Avacopan eine schnellere und stärkere Erholung der GFR stattfand (2).

### **Rezidive**

Die S3-, die EULAR- sowie die KDIGO-Leitlinie definieren ein Rezidiv als ein erneutes Auftreten einer aktiven AAV nach einem Zeitintervall der Remission. Die leitliniengerechte Behandlung gemäß der S3-Leitlinie der DGRh sieht bei auftretenden Rezidiven eine sofortige Adjustierung der Medikation vor, die der Medikation während der Remissionsinduktion entspricht. RTX soll dabei bevorzugt eingesetzt werden (2, 5, 32).

### **Refraktäre Erkrankung**

Die S3-Leitlinie der DGRh (2024) und die EULAR-Leitlinie (2022) definieren einen refraktären Verlauf als unveränderte oder intensiviertere Zeichen, Symptome oder andere Merkmale einer aktiven AAV nach einem Zeitraum der Standard-Behandlung zur Remissionsinduktion. Dabei müssen Schädigungen, Infektionen, Nebenwirkungen der Behandlung oder Komorbiditäten als mögliche Ursachen für die anhaltenden oder verschlechterten Krankheitsmanifestationen ausgeschlossen werden (2, 5).

Bei einem Nicht-Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie zur Remissionsinduktion werden eine Neubewertung des Krankheitsstatus und der Begleiterkrankungen sowie die Prüfung der Optionen für eine zusätzliche oder andere Behandlung empfohlen.

Die weitere Behandlung soll in enger Zusammenarbeit mit einem Zentrum, das sich auf die Behandlung von Vaskulitiden spezialisiert hat, erfolgen oder die Patienten sollen dorthin überwiesen werden (2, 5).

**Wirkstoffe**

Zur Therapie der AAV **ohne** und **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen, können verschiedene Medikamente patientenindividuell eingesetzt werden. Tabelle 3-4 gibt einen Überblick über die eingesetzten Wirkstoffe.

Tabelle 3-4: Übersicht über die gemäß S3-Leitlinie von 2024 empfohlenen und patientenindividuell eingesetzten Wirkstoffe zur Induktion und Erhalt der Remission der AAV

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung, Applikationsart und Einschränkungen	Wirkmechanismus	Zulassungsstatus
<b>Avacopan</b> (1, 2, 5, 30, 32, 88-90)	<u>Remissionsinduktion und -erhaltung:</u> 2 x täglich 30 mg p. o.	Inhibitor des Rezeptors für Komplementfaktor C5a, der über die Rezeptorblockade das Komplementsystem und damit die überschießende Immunreaktion abschwächt. Reduktion der proinflammatorischen Wirkung von C5a  Aktivierung, Migration und Adhärenz der Neutrophilen an die Entzündungsherde in kleinen Blutgefäßen	Zugelassen für Erwachsene mit <b>schwerer aktiver</b> GPA oder MPA ( <b>mit</b> organ- und lebensbedrohenden Manifestationen) in Kombination mit einer RTX- oder CYC-Therapie
<b>RTX</b> (2, 5, 32, 91, 92)	<u>Remissionsinduktion:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. <u>Remissionserhaltung:</u> 500 mg i. v. alle sechs Monate bei Rezidiv unter diesem Regime: Erhöhung der Dosis auf 1 g i. v. und/oder Verkürzung des Intervalls auf vier Monate  Zeitlicher Abstand für Impfungen erforderlich Kein Einsatz bei schwerer Hypogammaglobulinämie	mAk gegen CD20 auf der Oberfläche gereifter B-Lymphozyten gerichtet Depletion von B-Lymphozyten durch das Komplementsystem	Zugelassen für schwere aktive GPA und MPA Für Erwachsene: Induktion und Erhalt der Remission Für Kinder und Jugendliche (≥ 2 – < 18 Jahre): Remissionsinduktion
<b>CYC</b> (2, 5, 32, 93, 94)	<u>Remissionsinduktion:</u> 15 mg/kg KG i. v. (max. 1200 mg pro Infusion) in den Wochen 0, 2, 4, 7, 10 und 13; falls bei andauernder Krankheitsaktivität erforderlich auch in den Wochen 16, 19, 21, 24, 27 und 30 2 mg/kg KG täglich	Einsatz als Zytostatikum und Immunsuppressivum Alkylans/Stickstofflost-Analogon: Alkylierung von DNA, Bildung von DNA-DNA-Vernetzungen → Hemmung der DNA-Replikation, Zelltod	Zugelassen für schwere, progrediente GPA

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung, Applikationsart und Einschränkungen	Wirkmechanismus	Zulassungsstatus
	(max. 200 mg pro Gabe) p. o. für drei Monate bzw. bei andauernder Krankheitsaktivität für max. sechs Monate <u>Remissionserhaltung:</u> keine Anwendung <u>Reduktion der Dosis:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Erreichen der                Altersgrenzen 60 bzw.                70 Jahre</li> <li>• GFR                &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> Beeinträchtigung der Fertilität/Infertilität	Prodrug, nach Aktivierung in Leber zytostatisch	
<b>MTX</b> (5, 32, 95)	<u>Remissionsinduktion:</u> 15 – 25 mg/Tag oral oder s. c. <u>Remissionserhaltung:</u> 15 – 25 mg/Tag oral oder s. c nur bei GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Einsatz als Zytostatikum und Immunsuppressivum Folsäureanalogon/ Antimetabolit Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase → Hemmung der Nucleinsäuresynthese → Störung von DNA- Replikation und Zellproliferation	Keine Zulassung zur Behandlung der AAV
<b>MMF</b> (2, 5, 32, 96, 97)	<u>Remissionsinduktion:</u> 2000 – 3000 mg/Tag p. o. <u>Remissionserhaltung:</u> 2000 mg/Tag p. o.	Einsatz als Immunsuppressivum 2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure Hemmung der Inosinmonophosphat- Dehydrogenase → Hemmung der <i>de-</i> <i>novo</i> -Synthese des Guanosin-Nucleotids → zytostatische Wirkung, insbesondere auf Lymphozyten	Keine Zulassung zur Behandlung der AAV
<b>AZA</b> (2, 5, 32, 98, 99)	<u>Remissionsinduktion:</u> keine Anwendung <u>Remissionserhaltung:</u> 2 mg/kg KG/Tag p. o. (max. 200 mg)	Einsatz als Zytostatikum und Immunsuppressivum Prodrug des Purin- analogons 6-Mercapto- purin/Antimetabolit Umwandlung zu immunsuppressiv wirkenden Thioguanin- Nucleotiden →	Keine Zulassung zur Behandlung der AAV

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung, Applikationsart und Einschränkungen	Wirkmechanismus	Zulassungsstatus
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmung der <i>de-novo</i>-Purin-Synthese und von Purin-Nukleotid-Umwandlungen</li> <li>• Einbau in Nukleinsäuren</li> </ul> Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese → Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen	
GC (2, 5, 32, 100-103)	<u>Remissionsinduktion:</u> siehe Tabelle 3-5 <u>Remissionserhaltung:</u> siehe Tabelle 3-5 Auftreten von Nebenwirkungen ist abhängig von der Höhe der Dosis, der kumulativen Dosis und der Dauer der Therapie Nebenwirkungen treten insbesondere bei Überschreitung der Cushing-Schwelle auf.	Einsatz als Entzündungshemmer und Immunsuppressiva Synthetische GC Multifaktorielle Hemmung des Entzündungsgeschehens	Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon zugelassen für die AAV
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### Avacopan

Avacopan ist in Kombination mit einem RTX- oder CYC-Dosierungsschema indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (1).

Eine GPA bzw. MPA **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen entspricht dabei einer schweren aktiven GPA bzw. MPA und damit dem Anwendungsgebiet von Avacopan (5).

Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg Avacopan (drei Hartkapseln zu je 10 mg), eingenommen zweimal täglich, morgens und abends, zu den Mahlzeiten in Kombination mit:

- RTX als vier wöchentlich intravenös angewendete Dosen oder,
- i. v. oder p. o. angewendetes CYC über 13 oder 14 Wochen, gefolgt von oralem AZA oder MMF und,
- GC wie klinisch indiziert (1).

Die Lebertransaminase- und Gesamtbilirubinwerte sowie die Leukozytenzahl im Blut müssen vor Beginn der Therapie bestimmt werden. Die Behandlung mit Avacopan muss klinisch neu beurteilt und vorübergehend unterbrochen werden bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und alkalischer Phosphatase (ALP) oder Gesamtbilirubin mind. 3-fache des oberen Normalwertes (Upper Limit of Normal, ULN). Die Behandlung mit Avacopan während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden sowie bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile wird nicht empfohlen.

Avacopan ist der erste selektive Antagonist des humanen C5aR. Avacopan ist ein chirales Molekül und blockiert kompetitiv in nanomolarer Konzentration die Bindung von C5a an den C5a-Rezeptor. Es verhindert so die Aktivierung der C5aR-exprimierenden Zellen. Dazu gehören Leukozyten (neutrophile Granulozyten, Mastzellen und Makrophagen), aber auch Neuronen, renale Glomeruluszellen und Epithelzellen der Blutkapillaren. Wichtige Funktionen des Komplement Systems wie z. B. die Bildung von C5a-abhängigen MACs und der Komplement-C3a-Komponente bleiben. Bakterielle Infektionen können so z. B. weiterhin in Anwesenheit vom Avacopan bekämpft werden.

Neutrophile Granulozyten in der AAV werden doppelt aktiviert. Sie reagieren mit einem Verlust an Plastizität und Abrundung, wodurch sie in den Glomeruli der Niere „steckenbleiben“, das umgebende Gewebe infiltrieren und sich dort ansammeln. Die zunehmende „Verstopfung“ und nachfolgende Entzündung der renalen Glomeruli durch die neutrophilen Granulozyten, sowie periglomeruläre Ablagerungen nekrotischer neutrophiler Granulozyten können bis hin zu einem totalen Verlust der Nierenfunktion führen. Des Weiteren lockert sich die Epithelschicht der Blutkapillaren durch die Bindung von C5a an den C5aR auf den Epithelzellen. Dies führt in Kombination mit der Einwanderung der aktivierten neutrophilen Granulozyten ins Gewebe zu massiven Gefäßentzündungen, einer C5a-vermittelten Vaskulitis. Da neutrophile Granulozyten ca. 99 % aller Granulozyten darstellen, resultiert ihre unkontrollierte Aktivierung in einer massiven Aktivierung des angeborenen Immunsystems.

Die Zulassung von Avacopan in 2022 beruht auf der Phase III Studie ADVOCATE mit 331 Patienten. 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) (88, 90).

Aufgrund der in die ADVOCATE Studie eingeschlossenen Patienten und der für die immunsuppressive SoC-Behandlung zur Auswahl stehenden Vergleichstherapie wurde die initiale Indikation im Zuge des Zulassungsprozesses auf die Behandlung erwachsener Patienten mit **schwerer** aktiver GPA oder MPA eingegrenzt, was wiederum mit einer GPA oder MPA **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen gleichzusetzen ist (1).

Mit der ADVOCATE Studie konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan demonstriert werden (104). Der medizinische Nutzen von Avacopan wurde mit der Zulassung im Jahr 2022 durch die EMA anerkannt (105) und der medizinische Zusatznutzen im Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA im selben Jahr bestätigt (104-106).

Die Ergebnisse der ADVOCATE Studie zeigen eine Nicht-Unterlegenheit für Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, hinsichtlich des Therapieansprechens (Remission) zu Woche 26 und der Veränderung des GTI-AIS sowie GTI-CWS zu Woche 26. Signifikante Vorteile für Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, sind hinsichtlich der Verwendung von GC unterhalb der Cushing-Schwelle ( $\leq 5$  mg/Tag und  $\leq 7,5$  mg/Tag) sowie bei der Inzidenz der Hospitalisierung zu beobachten. Weiterhin wirkt sich Avacopan bei AAV Patienten mit einer Nierenbeteiligung positiv auf die Nierenfunktion aus, was sich in einer Nicht-Unterlegenheit für Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, in Bezug auf die Verbesserung der eGFR um mind. 40 % und zusätzlich in der relevanten Verbesserung des CKD (chronic kidney disease)-Stadiums widerspiegelt. Zudem zeigt sich eine Nicht-Unterlegenheit für Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, bei der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EuroQol 5-Dimensions Visuellen Analog Skala (EQ-5D VAS). Ein weiterer signifikanter Vorteil für Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, stellt sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey (SF-36), hinsichtlich der Veränderung der Komponente der körperlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (physical component score, PCS), heraus. 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 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1).

In Post-hoc Analysen der Zulassungsstudie zeigte sich zudem, dass sich mit zunehmender Avacopan-Behandlung, die Nierenfunktion von Patienten mit Nierenbeteiligung verbessert (107).

#### *Rituximab (RTX)*

RTX wird sowohl bei Patienten **ohne** als auch **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen in Kombination mit GC oder Avacopan zur Remissionsinduktion empfohlen. Nach Erreichen der Remission ist RTX das Mittel der Wahl zur Remissionserhaltung (2, 5). Sofern ein Rezidiv vorliegt, soll RTX zur Remissionsinduktion gegenüber CYC bevorzugt werden (2).

RTX ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der das transmembrane Protein CD20 auf der Oberfläche von B-Lymphozyten bindet (108, 109). Mit Ausnahme der Vorläuferzellen der B-Lymphozyten und der differenzierten Plasmazellen exprimieren alle B-Lymphozyten das Protein CD20 auf ihrer Oberfläche (109).

Durch die Bindung an das Protein CD20 löst RTX sowohl eine zell- als auch eine komplementvermittelte Zytotoxizität aus, die letztendlich in einer Depletion CD20-positiver B-Lymphozyten mündet (108-110). Im Rahmen der zellvermittelten Zytotoxizität erleichtert RTX die Erkennung und Zerstörung CD20-positiver Zellen durch Immunzellen wie natürlichen Killerzellen, Granulozyten und Makrophagen (108, 110). Durch die Bindung von RTX an CD20 wird dies in cholesterin- und glykosphingolipidreichen Membranstrukturen der Zelloberfläche, so genannten Lipid Rafts, reorganisiert. Durch die Bildung von Lipid Rafts wird die Komplementkaskade ausgelöst und die Phagozytose verstärkt (108). Die Depletion von B-Lymphozyten resultiert in einer reduzierten Bildung von ANCA (110). Während dadurch die Freisetzung krankheitsauslösender ANCA-Auto-Antikörper gehemmt wird, führt die generelle Inhibition der Antikörperproduktion zu einer stark erhöhten Infektionsgefahr (91). Bei der Therapie mit RTX werden vergleichbar hohe Remissionsraten wie bei der Therapie mit CYC erzielt (71). Die Remissionsraten sind dabei nicht von der Nierenfunktion abhängig. Es wurde aber gezeigt, dass Funktionseinschränkungen der Niere das Risiko für Infektionen deutlich erhöhen (111). Die häufigsten infektiösen Komplikationen sind bakterielle Infektionen. Sie sind verantwortlich für 79 % aller Infektionen bei Patienten, die mit RTX für nephrologische Indikationen behandelt werden, wobei die Pneumonie als dominierende Störung auftritt (111). Da in den meisten Studien aber eine Kombinationstherapie von RTX mit anderen Immunsuppressiva erfolgte, sind diese Komplikationen nicht eindeutig allein RTX zuzuordnen (112). Außerdem werden Infusionsreaktionen, Hypogammaglobulinämie und eine spät einsetzende Neutropenie unter der Behandlung mit RTX beobachtet (34, 111).

Die Effektivität von RTX für die Remissionsinduktion wurde in randomisierten Studien gezeigt (RAVE, RITUXVAS) und führte im Jahr 2013 zur Zulassung für diese Phase der Therapie bei schwerer aktiver GPA und MPA (113). Nachträglich erfolgte die Zulassung von RTX für die Therapie zur Remissionserhaltung der GPA und MPA im Jahr 2019. In den zulassungsbegründenden Studien MAINRITSAN 1 bis 3 wurde die remissionserhaltende Therapie mit RTX nach Remissionsinduktion mit CYC (jedoch nicht mit RTX) im Vergleich zur remissionserhaltenden Therapie mit AZA untersucht. Dabei traten signifikant weniger Rezidive bei besserem Gesamtüberleben unter remissionserhaltender Therapie mit RTX auf (114).

In der RITAZAREM Studie wurde gezeigt, dass die remissionserhaltende Therapie mit RTX im Vergleich zur remissionserhaltenden Therapie mit AZA nach Induktion mit RTX bei AAV-Patienten mit Rezidiv im Hinblick auf das erneute Auftreten von Rezidiven signifikant überlegen ist (115). Die Ergebnisse der Studien MAINRITSAN und RITAZAREM zeigen ähnliche Ergebnisse trotz methodischer Unterschiede wie die Art der Therapie zur Remissionsinduktion, die Dauer und Dosis von AZA, den Einschluss von Patienten mit rezidivierender Erkrankung, die RTX-Dosis und das Dosierungsintervall (2, 5). Das Behandlungsintervall und die Dauer der Therapie zur Remissionserhaltung sind nicht klar definiert. Laut Fachinformation von RTX darf eine Behandlung mit RTX zur Remissionserhaltung frühestens 16 Wochen nach der letzten RTX-Infusion erfolgen. Falls die Induktion mit einem anderen Standard-Immunsuppressivum erfolgt ist, sollte die Therapie zur Remissionserhaltung mit RTX innerhalb von vier Wochen nach Krankheitsremission eingeleitet werden (91).

Basierend auf der aktuellen Studienlage präferiert die S3-Leitlinie der DGRh aus dem Jahr 2024 die Gabe von 500 mg RTX alle sechs Monate zur Remissionserhaltung (2). Auch die EULAR-Leitlinie bevorzugt 500 mg RTX alle sechs Monate, hält aber für Patienten, die unter diesem Regime ein Rezidiv erleiden die Möglichkeit offen, ein kürzeres Intervall von vier Monaten und/oder eine höhere Dosis von 1 g RTX zu wählen (5).

### *Cyclophosphamid (CYC)*

CYC wird bei Patienten **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen in Kombination mit GC oder Avacopan zur Remissionsinduktion empfohlen (2, 5). Bei Patienten mit rezidivierender Erkrankung, bei Patienten im zeugungsfähigen Alter sowie bei Patienten mit früherer CYC-Exposition in einer individuellen kumulativen Dosierung, die mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen verbunden ist, ist die Behandlung mit RTX gegenüber jener mit CYC für die Remissionsinduktion zu bevorzugen (5). Bei Frauen verringert CYC die ovarielle Reserve und erhöht das Risiko eines vorzeitigen Versagens der Eierstöcke, bei Männern erhöht CYC das Risiko für Unfruchtbarkeit (5).

CYC ist ein Alkylans und Stickstofflost-Analogon und fungiert als Zytostatikum sowie Immunsuppressivum (93, 94). CYC ist ein Prodrug und wird erst *in vivo* durch Leberenzyme aktiviert (94).

Der aktive Metabolit von CYC wirkt als Alkylans und induziert dadurch die zytotoxische Wirkung von CYC. Es kommt zu einer Alkylierung der Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA) und in der Folge zu Strangbrüchen und Vernetzungen der DNA-Stränge bzw. DNA-Proteinvernetzungen (cross-links). Die DNA ist dadurch resistent gegenüber einer Denaturierung, wodurch die DNA-Replikation gehemmt ist und es zur Apoptose der betroffenen Zellen kommt. Insgesamt wirkt CYC auf verschiedene Immunzellen. Die kumulativen Effekte resultieren in seiner starken antiinflammatorischen Wirkung (94). Die zytotoxische Wirkung von CYC betrifft schnell proliferierende Zellen wie Krebszellen, aber auch überaktive Immunzellen (93, 94). In der Pathogenese der AAV wirkt CYC zytotoxisch gegen autoreaktive T- und B-Lymphozyten.

Die Therapie mit CYC kann prinzipiell als tägliche orale Dauertherapie oder als intravenöse (i. v.) Pulstherapie durchgeführt werden. Die i. v. Therapie soll gegenüber der oralen Dauertherapie bevorzugt werden, da die höhere kumulative orale CYC-Dosis mit einer Steigerung CYC-assoziiierter unerwünschter Arzneimittelwirkungen einhergeht (2, 32, 37).

Seit mehr als 30 Jahren wird CYC in Kombination mit hochdosierten GC eingesetzt und erreicht dabei Remissionsraten von 80 bis 90 % und eine Jahresmortalität von 10 bis 25 % (71). Eine Langzeitbehandlung in Kombination mit GC führte bei nahezu 50 % der untersuchten Patienten zu Rezidiven (116). CYC ist mit einer Vielzahl schwerwiegender unerwünschter Wirkungen assoziiert. Viele treten früh auf wie z. B. Knochenmarksuppression, Infektionen, hämorrhagische Zystitis und Unfruchtbarkeit. Durch den Metaboliten Acrolein können urotoxische Nebenwirkungen wie Blasenreizungen und -entzündungen auftreten (93, 94). Andere hingegen können erst zehn Jahre oder noch länger nach Abschluss der Immuntherapie beobachtet werden (z. B. Malignität) (34).

Eine Leukopenie korreliert mit dem Risiko für Infektionen, weswegen regelmäßig das Blutbild bei CYC-Gabe überprüft werden muss, um bei Bedarf die Dosierung anzupassen. Das Risiko für ein primäres Ovarialversagen und eine permanente Azoospermie steigt mit der kumulativen Dosis.

Außerdem ist CYC mit einer erhöhten Inzidenz von malignen Erkrankungen, meist Hautkrebs, myeloische Malignome und Blasenkrebs, assoziiert, insbesondere wenn die kumulative Dosis über 36 g beträgt (34). CYC hat einen kleinen therapeutischen Index und ist mit einer erheblichen Toxizität verbunden (93, 94).

### *Methotrexat (MTX)*

MTX kann laut aktueller S3-Leitlinie bei Patienten **ohne** organ- und lebensbedrohende Manifestationen in Kombination mit GC zur Remissionsinduktion als Alternative zu RTX in Betracht gezogen werden. Ebenso kann MTX zur Remissionserhaltung als Alternative zu RTX eingesetzt werden (2).

Die EULAR-Leitlinie (2022) empfiehlt MTX in Kombination mit GC oder Avacopan zur Remissionsinduktion bei Patienten **ohne** organ- und lebensbedrohende Manifestationen als Alternative zu RTX. Ebenso kann MTX in Kombination mit GC und Avacopan zur Remissionserhaltung als Alternative zu RTX eingesetzt werden (5). Eine Kontraindikation gegenüber RTX, z. B. eine frühere allergische Reaktion auf RTX, kann ein Grund für die Anwendung von MTX sein. Ebenso kann die Anwendung von MTX bevorzugt werden, wenn die Anwendung von RTX ungeeignet erscheint. Beispiele hierfür sind die dringende Notwendigkeit einer Impfung oder eine schwere Hypogammaglobulinämie (5).

Im Gegensatz zu den S3- und EULAR-Leitlinien wird MTX in der KDIGO-Leitlinie (2024) nur als Alternative zu AZA, jeweils in Kombination mit GC, und nur in der Erhaltungstherapie bei AZA-Unverträglichkeit empfohlen, sollte aber nicht bei Patienten eingesetzt werden, die eine GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> haben (32).

MTX ist ein Folsäureanalogon aus der Gruppe der zytotoxischen Antimetabolite (95). Nach Aufnahme von MTX in die Zelle wird es in den langlebigen Metaboliten MTX-Polyglutamat konvertiert (117). Die MTX-Polyglutamate besitzen eine wesentlich höhere Affinität zur Dihydrofolat-Reduktase als die Folsäure selbst und bewirken somit eine kompetitive Hemmung des Enzyms. Folsäure ist essenziell für die Nukleinsäuresynthese (118).

Durch Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase wird somit die DNA-Replikation gestört und die Zellproliferation verhindert. Aktiv proliferierende Gewebe reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf diese Wirkung von MTX, allerdings ist MTX darüber hinaus nicht gewebe- oder zelltypspezifisch (95). Während für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die *de-novo*-Synthese von Purinen unerlässlich ist und andere Zelltypen Nukleotide wiederverwerten können (96), wirkt MTX stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen (119).

Neben seiner allgemeinen zytostatischen Wirkung hat MTX in niedrigeren Dosierungen eine starke antiinflammatorische Wirkung. Die Expression inflammatorischer Zytokine wird gehemmt (117). MTX wirkt vergleichbar effektiv wie AZA (120). Voraussetzung für die remissionserhaltende Therapie mit MTX ist, dass die Patienten eine renale Funktion mit einer GFR von mind. 60 ml/min vorweisen (32, 116). Die beobachteten Remissionsraten sind mit denen von CYC vergleichbar, allerdings treten häufiger Rezidive auf (71).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Schwindel, Husten, Appetitlosigkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen und Ulzerationen der Mund- und Rachenschleimhaut (v. a. innerhalb der ersten 24 bis 48 h nach Anwendung), Anstieg der Leberenzyme und des Bilirubins, Alopezie, erniedrigte Kreatinin-Clearance, Erschöpfung und Unwohlsein. Ulzerationen der Mundschleimhaut sind gewöhnlich die ersten klinischen Anzeichen von Toxizität (95).

#### *Mycophenolat-Mofetil (MMF)*

MMF wird in der aktuellen S3-Leitlinie als Alternative zu RTX und MTX bei Patienten **ohne** organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen in Kombination mit GC genannt, um eine Remission zu induzieren, wenn Kontraindikationen oder Nebenwirkungen unter diesen beiden Substanzen bestehen (2).

Laut EULAR-Leitlinie (2022) MMF kann bei Patienten **ohne** organ- und lebensbedrohende Manifestationen in Kombination mit GC oder Avacopan zur Remissionsinduktion als Alternative zu RTX in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegen RTX (5). Als Gründe für die Bevorzugung von RTX gegenüber MMF nennen die S3- als auch die EULAR-Leitlinie die wahrscheinlich geringere langfristige Wirksamkeit bei Patienten mit PR3-ANCA-positiver AAV, die fehlende Überlegenheit in Bezug auf die Sicherheit sowie die fehlende formelle Zulassung von MMF für die Behandlung der AAV (2, 5).

Im Gegensatz zu den S3- und EULAR-Leitlinien wird MMF in der KDIGO-Leitlinie (2024) nur als Alternative zu AZA, jeweils in Kombination mit GC, und nur in der Erhaltungstherapie bei AZA-Unverträglichkeit empfohlen (32).

MMF ist der 2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure, die als hoch wirksamer, selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase fungiert. Durch die Entwicklung des Ester-Prodrugs MMF konnte die Bioverfügbarkeit der Mycophenolsäure verbessert werden (96, 97). Die Mycophenolsäure hemmt die *de-novo*-Synthese des Guanodinukleotids, ohne selbst in die DNA eingebaut zu werden.

Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die *de-novo*-Synthese von Purinen unerlässlich ist, während andere Zellarten den Wiederverwertungsstoffwechsel benutzen können, wirkt MMF stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen (96).

Diarrhö (bis zu 52,6 %), Leukopenie (bis zu 45,8 %), bakterielle Infektionen (bis zu 39,9 %) und Erbrechen (bis zu 39,1 %) zählen zu den häufigsten und/oder schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die mit der Anwendung in Zusammenhang standen. Zudem ist erwiesen, dass bestimmte Infektionsarten häufiger auftreten (96).

#### *Azathioprin (AZA)*

AZA kann als Alternative zu RTX zur Remissionserhaltung eingesetzt werden. Eine Kontraindikation gegenüber RTX, z. B. eine bekannte allergische Reaktion auf RTX, kann ein Grund für die Anwendung von AZA sein. Ebenso kann die Anwendung von AZA bevorzugt werden, wenn die Anwendung von RTX ungeeignet erscheint (2, 5). Beispiele hierfür sind die dringende Notwendigkeit einer Impfung oder eine schwere Hypogammaglobulinämie (5). AZA ist Prodrug von 6-Mercaptopurin und wird *in vivo* in 6-Mercaptopurin und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol aufgespalten. 6-Mercaptopurin ist inaktiv, wirkt allerdings als ein Purin-Antagonist und erst nach zellulärer Aufnahme und intrazellulärer Umwandlung zu Thioguanin-Nukleotiden immunsuppressiv. Thioguanin-Nukleotiden und andere Metaboliten (z. B. 6-Methylmercaptapurin-Ribonukleotide) hemmen die *de-novo*-Purin-Synthese und Purin-Nukleotid-Umwandlungen. Thioguanin-Nukleotide werden ebenfalls in Nucleinsäuren eingebaut, was zur immunsuppressiven Wirkung des Arzneimittels beiträgt. Weitere potenzielle Wirkmechanismen von AZA sind die Hemmung mehrerer Stufen der Nucleinsäuresynthese und dadurch die Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten) (98).

Die häufigste Nebenwirkung von AZA ist eine dosisabhängige, im Allgemeinen reversible Depression des Knochenmarks, die sich meistens als Leukozytopenie, manchmal auch als Thrombozytopenie oder Anämie und selten als Agranulozytose, Panzytopenie oder aplastische Anämie äußert. Sie tritt insbesondere bei Patienten auf, die durch Thiopurinmethyltransferase-Mangel oder Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen für eine Myelosuppression prädisponiert sind oder bei Patienten, bei denen bei gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol die AZA-Dosis nicht verringert wird (98).

AZA ist auch zur Langzeitbehandlung geeignet (98). Im Vergleich zu RTX treten unter Therapie mit AZA signifikant mehr Rezidive auf (121, 122). Die Ergebnisse der MAINRITSAN und RITAZAREM Studie zeigen trotz methodischer Unterschiede ähnliche Ergebnisse im Hinblick auf ein verbessertes rezidiv freies Überleben unter Behandlung mit RTX gegenüber einer Behandlung mit AZA zur Remissionserhaltung auf. Dies wurde in der S3- sowie in der EULAR-Leitlinie in einer präferierten Behandlung mit RTX zur Remissionserhaltung berücksichtigt (2, 5).

Die zur Therapie der AAV eingesetzten und zuvor beschriebenen Zytostatika entfalten ihre immunsuppressive Wirkung, indem sie die Proliferation anderer Zellen wie z. B. Lymphozyten hemmen. Die unterschiedlichen Wirkungsweisen lassen sich auf die Struktur der natürlichen und/oder der chemischen Substanz zurückführen.

Weil Zytostatika eine hohe Affinität zu Zellen haben, die eine kurze Verdopplungszeit vorweisen, werden zahlreiche Nebenwirkungen beobachtet, die sich in möglichen Magen-Darm-Beschwerden, Haarausfall oder Knochenmarksdepression äußern können.

### *Glukokortikoide (GC)*

GC werden sowohl bei Patienten **ohne** als auch **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen in Kombination mit Immunsuppressiva zur Remissionsinduktion und zur -erhaltung eingesetzt (2, 5). Systemisch eingesetzte GC sind durch ihre starke, allerdings unspezifische anti-inflammatorische Wirkung seit Jahrzehnten essenzieller Bestandteil der AAV-Therapie während der gesamten Therapiephase (2, 123). In höheren Dosen wirken Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon schnell entzündungshemmend und verzögert immunsuppressiv (124). Sie leiten schnell und effektiv eine Remission der Vaskulitis-Symptome ein.

Die zur Therapie der AAV eingesetzten synthetischen GC sind den körpereigenen GC ähnlich. Körpereigene GC wie Kortisol zählen zu den Steroidhormonen und werden in der Nebennierenrinde gebildet. Sie sind über die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels und die Beeinflussung des Fett- sowie Eiweißstoffwechsel für die Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus (Zuckerhaushalt, Knochenhomöostase, Blutdruck und weitere Funktionen) essenziell. Darüber hinaus wirken sie entzündungshemmend und immunsuppressiv. Ihre mineralokortikoide Wirkung ist nur schwach ausgeprägt und äußert sich durch eine Natriumretention über die Niere. Die GC-Ausschüttung folgt einer zirkadianen Rhythmik mit einem Peak in den frühen Morgenstunden (100).

GC inhibieren auf multifaktorielle Weise das Entzündungsgeschehen. Über die Bindung an spezifische zytoplasmatische GC-Rezeptoren aktivieren sie antiinflammatorische Proteine wie den Phospholipase A2-Hemmer Lipocortin, der die Produktion zahlreicher proinflammatorischer (entzündungsfördernder) Zytokine hemmt, parallel inhibieren sie die Transkription oder Aktivierung proinflammatorischer Proteine (100).

Synthetische GC haben die gleichen Effekte wie körpereigene GC (100). Um der physiologischen zirkadianen Rhythmik zu folgen, wird empfohlen die GC frühmorgens einzunehmen. Bei hohen Dosen kann die Einnahme in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt erfolgen (101, 102). Dieses Vorgehen ist allerdings nicht in Einklang mit der zirkadianen Rhythmik.

Neben der therapeutischen anti-inflammatorischen Wirkung geht die Therapie mit GC oft mit klinisch relevanten Nebenwirkungen einher, welche sich kurz- oder langfristig manifestieren können. Als Folge der immunsuppressiven und entzündungshemmenden Wirkungen besteht bei GC ein erhöhtes Risiko für Infektionen und schwerwiegende Infektionen, welche eine gefürchtete Komplikation sind, insbesondere wenn die Therapie über längere Zeiträume und mit hohen Dosen erfolgt (125, 126).

Aufgrund der beschriebenen physiologischen Wirkung der körpereigenen GC beeinflussen systemisch verabreichte synthetische GC dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe (100). Gerade die langfristige Behandlung mit hochdosierten GC kann aufgrund der Ähnlichkeit zu körpereigenen Steroidhormonen starke Nebenwirkungen bzw. toxische Effekte verursachen. Die Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse korrelieren im Wesentlichen mit der Dauer der Therapie und der Höhe der Dosis (100). Bei Überschreitung der sogenannten Cushing-Schwelle (5 bzw. 7,5 mg Predniso(lo)näquivalent/Tag) treten zahlreiche Nebenwirkungen auf, die sich über die physiologische Wirkung der GC ableiten lassen (2). Es können u. a. folgende Nebenwirkungen im Sinne des Cushing-Syndroms auftreten (100, 127-129):

- Allgemeine Erkrankungen: Ödeme, geschwollenes Gesicht
- Augenerkrankungen: Glaukom, Katarakt
- Endokrine Erkrankungen: Hypernatriämie, Hypokaliämie, Hyperlipidämie
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Erhöhte Neigung zu blauen Flecken
- Gastrointestinale (GI) Erkrankungen: Gastritis, GI-Blutungen
- Hauterkrankungen: Ausschlag, Pruritus, Wundheilung, Akne, Hautstriae, Erhöhte Neigung zu blauen Flecken
- Infektionen: erhöhtes Risiko für bakterielle und opportunistische Infektionen
- Gefäßerkrankungen: Tiefe Venenthrombose
- (Kardio-)vaskuläre Erkrankungen: Hypertonie, Myokardinfarkt, Schlaganfall,
- Metabolische Erkrankungen: Diabetes mellitus, Adipositas
- Muskuloskelettale Erkrankungen: Osteoporose, Myopathie, Myalgie, Muskelspasmen
- Psychiatrische Erkrankungen: Schlafstörungen, Depressionen, Depressive Verstimmung

Zu den langfristigen Nebenwirkungen zählt zudem die Gefahr eines lebensbedrohenden und akuten Nebennierenversagens und eine Atrophie der Nebennierenrinde (100).

Unter einer lang andauernden pharmakodynamischen GC-Therapie wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich Blutdruck, Körpergewicht, Blutbild, Blutzucker, Serumelektrolyten, Calcium im Urin, Knochendichte, Symptomen von Seiten des Gastrointestinaltrakts und des Bewegungsapparats sowie ophthalmologisch zu überwachen (100). Die GC-Therapie im Falle der AAV sind für einen signifikanten Anteil der therapieassoziierten Todesfälle und Nebenwirkungen verantwortlich (49, 68, 127). So zeigte sich bei einer 1-Jahres-Mortalitätswahrscheinlichkeit von 11,1 % für AAV-Patienten, dass 59 % der Todesfälle durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse hervorgerufen wurden, während 14 % auf die aktive Vaskulitis zurückzuführen waren (60).

Ein langfristiges Überschreiten der Cushing-Schwelle ist nachweislich mit steroidtypischen Nebenwirkungen verbunden, die zum Teil irreversibel sind. In den Fachinformationen der zur Behandlung der AAV zugelassenen GC wird empfohlen, die Dosis bis zur erforderlichlich erachteten Erhaltungsdosis zu reduzieren oder zu beenden, sobald ein befriedigendes Behandlungsergebnis erreicht ist (101-103). Doch die Verträglichkeit von GC hängt nicht nur von der eingesetzten Dosis, sondern auch von der Therapiedauer und damit von der kumulativen Gesamtdosis ab. Wird die Cushing-Schwelle über einen Zeitraum von sechs Monaten in der remissionserhaltenden Therapie überschritten, treten vermehrt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und eine erhöhte Mortalität auf (130). In einer Langzeitstudie über einen Zeitraum von zehn Jahren konnte gezeigt werden, dass auch bei der empfohlenen geringen Tagesdosis von 7,5 mg Prednison die Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse und, wenn auch nicht signifikant, die Mortalität erhöht waren (131).

Sowohl die S3- als auch die EULAR- und die KDIGO-Leitlinie empfehlen die Remissionsinduktion hoch dosiert zu starten. Die S3- und die EULAR-Leitlinie benennen dafür Dosierungen zwischen 50 bis 75 mg Predniso(lo)näquivalent/Tag und die KDIGO-Leitlinie eine Dosis von 1 mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht (KG)/Tag in der ersten Woche. Alle drei Leitlinien halten die Möglichkeit offen, die Remissionsinduktion mit i. v. Methylprednisolon in einer kumulativen Dosis von 1 bis 3 g an den Tagen 1 bis 3 zu starten (2, 5, 32). Die Leitlinienkommission der S3-Leitlinien empfiehlt mit einer GC Dosis von bis zu 20 mg/Tag Prednisonäquivalent in Kombination mit Avacopan zu beginnen und in einem Zeitraum von höchstens 20 Wochen wenn möglich auszuschleichen. Ein schnelles Tapering der GC-Dosis auf 5 mg/Tag und damit ein Erreichen einer GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle innerhalb von 15 bis 16 Wochen (S3-Leitlinie) wird gegenüber einem langsamen Tapering empfohlen (2). Auch die EULAR- und die KDIGO-Leitlinie empfehlen mit einer Reduktion der Dosis innerhalb von vier bis fünf Monaten (EULAR) bzw. innerhalb von sechs Monaten (KDIGO) ähnliche Zeiträume (5, 32). Dabei orientieren sich die Leitlinien am Dosierungsschema der PEXIVAS Studie (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Glukokortikoid-Tapering (in mg/Tag Predniso(lo)näquivalent)

Woche	Körpergewicht (in kg)		
	< 50 kg	50 – 75 kg	> 75 kg
1	50 mg/Tag	60 mg/Tag	75 mg/Tag
2	25 mg/Tag	30 mg/Tag	40 mg/Tag
3 – 4	20 mg/Tag	25 mg/Tag	30 mg/Tag
5 – 6	15 mg/Tag	20 mg/Tag	25 mg/Tag
7 – 8	12,5 mg/Tag	15 mg/Tag	20 mg/Tag
9 – 10	10 mg/Tag	12,5 mg/Tag	15 mg/Tag
11 – 12	7,5 mg/Tag	10 mg/Tag	12,5 mg/Tag
13 – 14	6 mg/Tag	7,5 mg/Tag	10 mg/Tag
15 – 18	5 mg/Tag	5 mg/Tag	7,5 mg/Tag
19 – 52	5 mg/Tag	5 mg/Tag	5 mg/Tag
> 52	Individuelles Tapering der GC-Dosis		

Dieses Schema stellt GC-Tapering in Anlehnung an die PEXIVAS Studie dar.  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Quellen: (2, 5, 32)

Für eine Dauertherapie in höheren Dosierungen sind systemische GC aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils kontraindiziert (123). Aus Mangel an alternativen Therapiemöglichkeiten werden GC auch, nach individuellem Bedarf, langfristig mit geringer Dosis zur Remissionserhaltung eingesetzt (2, 5, 32, 37). Sowohl die S3- als auch die EULAR- und die KDIGO-Leitlinie empfehlen Avacopan als alternativen Kombinationspartner für die Immunsuppressiva, um die Verwendung von GC zu reduzieren (2, 5, 32).

### Vorteile von Avacopan gegenüber SoC

Mit der Zulassung im Jahr 2022 ergänzt Avacopan die Liste der zugelassenen Wirkstoffe zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA. Mit der pivotalen, zulassungsrelevanten Phase III Studie ADVOCATE konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan gezeigt werden (89, 104, 132, 133). Die Zulassung durch die EMA im Jahr 2022 erkennt den medizinischen Nutzen von Avacopan an und der G-BA hat einen **geringen Zusatznutzen** im ersten Nutzenbewertungsverfahren bestätigt (105, 106). Dieser beruht auf einer vergleichbaren Remissionsrate nach 26 Wochen und einer signifikant höheren Rate anhaltender Remissionen nach 52 Wochen, verbunden mit signifikant weniger GC-assoziierten Nebenwirkungen (113). Es konnte im Rahmen der RCT Studien CLEAR und ADVOCATE gezeigt werden, dass GC-assoziierte Nebenwirkungen durch den Einsatz von Avacopan mit einem gänzlich anderen, deutlich spezifischeren Wirkmechanismus vermieden werden können (88, 132, 134, 135), was sich wiederum insgesamt auch positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt (136).

Die ADVOCATE Studie war die erste randomisierte, doppelblind kontrollierte, double-dummy Studie, die statistisch signifikante Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36, zwischen dem aktiven Wirkstoff Avacopan und der SoC-Behandlung aufzeigen konnte (137).

Die Nebenwirkungen der bis 2022 verwendeten Medikamente sind so schwerwiegend, dass sie mehr als die Hälfte aller Todesfälle von GPA/MPA Patienten im ersten Jahr nach Diagnose verursachen, während die aktive Vaskulitis nur für 14 % der Todesfälle im selben Zeitraum verantwortlich ist (60). Aus diesem Grund sind neuartige spezifische Therapien dringend notwendig, denn trotz der verfügbaren Therapieoptionen besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an gezielten Therapien, welche auch durch einen reduzierten bzw. ohne den Einsatz von GC wirksam sind (10, 138). Da GC zwar verlässlich und effektiv anti-inflammatorisch wirken, aber durch ihre Ähnlichkeit zu körpereigenen GC multiple z. T. irreversible Schädigungen bei den behandelten Patienten hervorrufen, müssen bessere, zielgerichtete Medikamente angewendet werden.

Während alle bisherigen vor der Avacopan Zulassung etablierten AAV-Medikationen (SoC) unspezifisch immunsuppressiv wirken, mit allen damit einhergehenden Nebenwirkungen, wird mit Avacopan ein gänzlich neuartiger Therapieansatz zur Behandlung der AAV durch die selektive Blockade des C5aR verfolgt. C5aR exprimierende Zellen, v. a. neutrophile Granulozyten und Endothelzellen der Blutgefäße, werden so vor der Aktivierung durch C5a geschützt (90, 132, 139). Organe, v. a. die C5aR-exprimierenden Endothelzellen der Blutgefäße, u. a. auch die Glomeruli in den Nieren, werden durch Avacopan vor den Effekten von C5a geschützt. Die humorale Immunantwort bleibt dagegen unangetastet (90, 139). Bei AAV-Patienten mit Nierenbeteiligung stieg die eGFR unter Behandlung mit Avacopan signifikant stärker als unter Behandlung mit Prednison. Vor allem Patienten mit einer niedrigen eGFR  $\leq 20$  ml/min pro  $1,73$  m<sup>2</sup> profitierten unter Avacopan-Behandlung von einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion im Vergleich zu einer Behandlung mit Prednison (136). Auch die Ergebnisse aus der in 2024 publizierte Beobachtungsstudie zeigen einen positiven Einfluss von Avacopan auf die Nierenfunktion (107). Ein weiterer Vorteil von Avacopan ist, dass es nicht in die Nukleinsäuresynthese eingreift und dadurch weder die Aktivierung noch die Proliferation von Lymphozyten, u. a. Antikörper-produzierender B-Lymphozyten, beeinträchtigt. Die adaptive Immunreaktion bleibt intakt. Ein weiterer maßgeblicher Vorteil von Avacopan ist, dass es weder zytostatisch noch potenziell karzinogen wirkt (118, 119).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der ADVOCATE-Studie zu Woche 26 beim Vergleich von Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, 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 ( $\leq 5$  mg/Tag und  $\leq 7,5$  mg/Tag)
- Zeit bis zur ersten durchschnittlichen GC-Dosis/Tag unterhalb der Cushing-Schwelle ( $\leq 5$  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
- Gesamten der UE, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten und bei mindestens als 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 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-Stadiums 4 oder 5 auf das CKD-Stadium 3 oder besser.

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 (PCS) (als Teil des SF-36).

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

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Avacopan ist in Kombination mit einem RTX- oder CYC-Dosierungsschema indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (1).

Die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland für GPA und MPA beruht auf verschiedenen Quellen: einer Literatursuche nach Publikationen sowie einer Routinedatenanalyse von deutschen gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVen). Ergänzend werden Daten nach § 21 KHEntgG (InEK = Institut für Entgeltsystem im Krankenhaus) herangezogen, um die Entwicklung der Prävalenz der Grunderkrankungen GPA und MPA der letzten Jahre (2020 bis 2023) zu erfassen. Prinzipiell muss bei der Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung berücksichtigt werden, dass Avacopan nur für die schwere aktive GPA und MPA zugelassen ist, die epidemiologischen Daten jedoch die Grunderkrankung der GPA und MPA unabhängig von der Krankheitsschwere und -phase berücksichtigen.

#### Publizierte Literatur

Bereits für das erste Nutzenbewertungsverfahren aus dem Jahr 2022 zu Avacopan erfolgte eine orientierende Suche nach publizierter Literatur zur Epidemiologie der GPA und MPA mit Hilfe der Fachdatenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Es wurde eine Titelsuche mit den oder-verknüpften Suchbegriffen ANCA, AAV, GPA, MPA und Polyangiitis sowie dem und-verknüpften Stichwort (epidemiology oder Epidemiologie oder prevalence oder Prävalenz oder incidence oder Inzidenz) durchgeführt. Berücksichtigt wurden ausschließlich Publikationen, die die Epidemiologie der GPA und MPA in Deutschland beschreiben. Bei einem Update dieser Recherche wurden keine weiteren oder aktuelleren Publikationen identifiziert, sodass die Ergebnisse der ursprünglichen Suche erneut und unverändert dargestellt werden.

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

Die ursprüngliche Suche ergab vier Publikationen aus dem deutschen Raum, welche alle auf dem Vaskulitis-Register in Schleswig-Holstein basieren (Tabelle 3-6). Das deutsche Vaskulitis-Register erfasst in Kooperation der Universitätsklinik Lübeck mit dem Klinikum Bad Bramstedt (Schleswig-Holstein) seit 1998 regionale Vaskulitis-Patienten systematisch (140, 141). Einzugsgebiet für das Register ist das Bundesland Schleswig-Holstein mit etwa 2,9 Millionen Einwohnern. In den ersten Jahren des Registers wurde zusätzlich in Süddeutschland ein ähnlich großes Einzugsgebiet mit betrachtet (142, 143).

Hiernach liegt die Spannweite in Deutschland für GPA bei 4,2 bis 9,8 je 100.000 Einwohnern und für MPA bei 0 bis 2,8 je 100.000 Einwohnern. Im Durchschnitt ergibt sich daraus eine Prävalenz von 6,6 je 100.000 Einwohnern für GPA (SD = 1,66) und 1,23 je 100.000 Einwohnern für MPA (SD = 0,83). In dem Zeitraum von 1998 bis 2014 wurde über das deutsche Vaskulitis-Register eine insgesamt stabile Inzidenz von 0,5:100.000 bis 1,5:100.000 (GPA) und 0,1:100.000 bis 0,5:100.000 (MPA) Neuerkrankungen beobachtet. Insgesamt scheint für GPA und MPA in Deutschland die Geschlechterverteilung ausgewogen zu sein (63, 140, 141).

In Europa, Nord- und Südamerika sowie in Australien und Neuseeland werden vergleichbare Prävalenzen und Inzidenzen für GPA und MPA berichtet (51, 144).

Tabelle 3-6: Übersicht der publizierten epidemiologischen Studien zur Prävalenz und Inzidenz von GPA und MPA in Deutschland

GPA	MPA	GPA + MPA	Region/Ethnie (Zeitraum)	Diagnose- Kriterium	Referenz
<b>Prävalenz in Deutschland</b>					
4,2:100.000	0	4,2:100.000	Heidelberg, Deutschland (1994)	CHCC	(142)
5,8:100.000	0,9:100.000	6,7:100.000	Lübeck und Segeberg, Deutschland (1994)	CHCC	(141)
9,8:100.000	2,8:100.000	12,6:100.000	Lübeck und Segeberg, Deutschland (2006)	EMEA	(141)
<b>Inzidenz in Deutschland</b>					
0,15:100.000	k. A.	-	Heidelberg, Deutschland (1984 – 1989)	MPA	(145)
0,5:100.000 – 0,6:100.000	0,1:100.000 – 0,2:100.000	0,6:100.000 – 0,8:100.000	Kreis Breisgau, Deutschland (1998 – 1999)	CHCC	(143)
0,6:100.000 – 1,5:100.000	0,1:100.000 – 0,3:100.000	0,85:100.000 – 1,5:100.000	Deutschland, dt. Vaskulitiszentrum (1998 – 2002)	CHCC	(140)
0,6:100.000 – 1,2:100.000	0,2:100.000 – 0,3:100.000	0,85:100.000 – 1,5:100.000	Deutschland, dt. Vaskulitiszentrum (1998 – 2005)	CHCC	(63)

GPA	MPA	GPA + MPA	Region/Ethnie (Zeitraum)	Diagnose- Kriterium	Referenz
0,6:100.000 – 1,2:100.000	0,1:100.000 – 0,5:100.000	k. A.	Norddeutschland (1998 – 2014)	CHCC	(146)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

### GKV-Routinedatenanalyse

Die publizierten Daten zur Prävalenz und Inzidenz der GPA und MPA zeigen gewisse Limitationen. Der geographische Fokus allein auf Schleswig-Holstein gibt nicht das korrekte Gesamtbild aus ganz Deutschland wieder. Zudem beruhen die Angaben auf älteren Datensätzen aus den Jahren 1984 bis 2014. Aktuellere Publikationen aus Europa und weltweit geben höhere Prävalenzen und Inzidenzen an. Dieser Anstieg trat besonders in den 1990er und 2000er Jahren auf und wird auf neu entwickelte Diagnostikverfahren sowie ein erhöhtes Bewusstsein der Ärzte für die Erkrankungen zurückgeführt (144, 147).

Um aktuelle Daten für Deutschland zum Zeitpunkt des ersten Nutzenbewertungsverfahrens aus dem Jahr 2022 zu Avacopan zu erhalten, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank für die Beobachtungsjahre 2013 bis 2016 durchgeführt. Es wurde darauf verzichtet diese GKV-Routinedatenanalyse für einen aktuelleren Beobachtungszeitraum zu aktualisieren, da keine gravierenden Änderungen für die Prävalenz der Grunderkrankung GPA und MPA zu erwarten sind.

### Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Die nachfolgenden Ergebnisse beruhen auf einer retrospektiven Beobachtungsstudie basierend auf der Forschungsdatenbank des InGef in Berlin. Die Forschungsdatenbank setzt sich aus anonymisierten, longitudinalen Daten von 63 GKVern zusammen und besteht aus insgesamt ca. 6,7 Millionen anonymisierten Versicherten. In einer empirischen Studie wurde gezeigt, dass die Datenbank eine hohe externe Validität aufweist und eine repräsentative Abbildung der deutschen Gesamtbevölkerung darstellt (148). Für die Analysen wurde eine nach Alter und Geschlecht (gemäß Statistischen Bundesamtes mit Stand vom 31. Dezember 2013) stratifizierte Stichprobe von 4.119.628 Versicherten der Forschungsdatenbank verwendet, um hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung eine repräsentative Entsprechung der demografischen Charakteristika der deutschen GKV-Bevölkerung zu gewährleisten. Davon waren 3.293.933 Patienten durchgehend im Beobachtungszeitraum vom 01. Januar 2012 bis 31. Dezember 2016 versichert. Da die Zulassung auf erwachsene Patienten beschränkt ist und laut Altersverteilung die Häufigkeit von GPA und MPA bei Jugendlichen und Kindern sehr gering ist, wurden für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz nur Versicherte ab 18 Jahren im Jahr 2013 herangezogen, welche von 2013 bis 2016 durchgängig in den Krankenversicherungen nachvollziehbar versichert sein mussten. Damit betrug die Studienpopulation 2.978.136 Versicherte.

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

- Die Patienten mussten ohne Unterbrechung zwischen dem 01. Januar 2011 und dem 31. Dezember 2016 beobachtet worden sein oder nach dem Indexquartal verstorben sein.
- Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Diagnose  $\geq 18$  Jahre alt sein.
- Die Patienten mussten zwischen dem 01. Januar 2013 und dem 31. Dezember 2013 nach der Internationalen Klassifikation von Krankheiten (International Classification of Disease, ICD-10 Code) mit GPA (ICD-10 Code M31.3) oder MPA (ICD-10 Code M31.7) diagnostiziert worden sein. Als Diagnose galt eine Krankenhaus-Haupt- oder Sekundär-Entlassungsdiagnose, ambulant verifiziert in mind. zwei Quartalen innerhalb eines rollierenden Jahres. Die zweite ambulante Diagnose musste innerhalb eines rollierenden Zeitraumes von drei Quartalen nach der ersten Diagnose verifiziert werden.
- Die Patienten durften nach Diagnose mit GPA oder MPA nicht mit den folgenden ähnlichen Erkrankungen diagnostiziert werden: Panarteritis nodosa (ICD-10 Code M30.0), sonstige nekrotisierende Vaskulopathien (ICD-10 Codes M31, außer M31.3, M31.7 und M31.9), Purpura Schönlein Henoch (ICD-10 Code D69.0), Kryoglobulinämische Vaskulitis (ICD-10 Code D89.1) und Morbus Behçet (ICD-10 Code M35.2).

Die Analyse der Prävalenz und Inzidenz wurde ausgeweitet auf Patienten, welche in den Kalenderjahren 2014, 2015 oder 2016 mit GPA oder MPA diagnostiziert wurden. Um als inzidenter Patient gezählt zu werden, durfte keine Diagnose von GPA oder MPA in den zwei vorangegangenen Kalenderjahren vorliegen.

Um eine gesamtdeutsche Schätzung der Prävalenz und Inzidenz zu erhalten, wurde die ermittelte Häufigkeit mit den in den jeweiligen Jahren auf Basis von öffentlich zugänglichen Quellen ermittelten Bevölkerungszahlen von Personen ab 18 Jahren in Beziehung gesetzt (Tabelle 3-8).

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

Für die Jahre 2013 bis 2016 wurde eine Prävalenz von durchschnittlich 21,0 pro 100.000 für GPA (Spanne 20,2 – 21,8 pro 100.000), bei 4,6 pro 100.000 (Spanne 4,1 – 5,1 pro 100.000) für MPA sowie 25,6 pro 100.000 (Spanne 24,2 – 26,5 pro 100.000) für GPA und MPA ermittelt (Tabelle 3-7). Die Prävalenz von GPA ist somit insgesamt höher als die von MPA.

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

Tabelle 3-7: Prävalenz und Inzidenz für GPA und MPA basierend auf den Daten der GKV-Routinedatenanalyse des InGef der Beobachtungsjahre 2013 – 2016

Beobachtungsjahr		2013	2014	2015	2016	MW	SD <sup>b</sup>
Prävalenz, inkl. inzidente Fälle <sup>a</sup>	GPA	20,2	21,8	21,3	20,8	21,0	0,59
	MPA	4,1	4,8	5,1	4,6	4,6	0,37
	GPA+MPA	24,2	26,5	26,4	25,4	25,6	0,92
Inzidenz	GPA	3,2	4,2 <sup>b</sup>	3,3	2,8	3,4 <sup>b</sup>	0,49
	MPA	1,2	1,5 <sup>b</sup>	1,2	1,1	1,3 <sup>b</sup>	0,15
	GPA+MPA	4,4	5,7	4,5	3,9	4,6	0,64

a: Die Werte sind Prävalenz- und Inzidenzwerte pro 100.000 Personen, ermittelt auf Basis der Studienpopulation.  
b: Die dargestellten Zahlen sind leicht abweichend von denen aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren, was auf einen Fehler zurückzuführen ist, der an dieser Stelle korrigiert wurde.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (149)

Die hergeleitete Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse des InGef wurde im Anschluss auf die erwachsene deutsche Bevölkerung extrapoliert. Für die Beobachtungsjahre 2013 bis 2016 wurden auf diese Weise die Prävalenz und Inzidenz der GPA und MPA in Deutschland ermittelt (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz in Deutschland basierend auf den Daten der GKV-Routinedatenanalyse der Beobachtungsjahre 2013 – 2016

Beobachtungsjahr		2013	2014	2015	2016	MW	SD
Erwachsene deutsche Bevölkerung (≥ 18 Jahre)		67.691.934	68.085.517	68.850.007	69.051.391	68.419.712	553.516
Prävalenz, inkl. inzidente Fälle <sup>a,b</sup>	GPA	13.661	14.814	14.680	14.329	14.371	447
	MPA	2.750	3.246	3.491	3.200	3.172	267
	GPA+MPA	16.411	18.061	18.171	17.529	17.543	697
Inzidenz <sup>b</sup>	GPA	2.159	2.835	2.242	1.948	2.296	329
	MPA	814	1.029	855	765	873	96
	GPA+MPA	3.000	3.881	3.098	2.713	3.169	425

a: Die dargestellten Werte wurden durch Multiplikation der erhobenen Prävalenz- und Inzidenzdaten (Tabelle 3-7) mit der jährlich aktuellen Bevölkerung (≥ 18 Jahre alt) ermittelt.  
b: Die dargestellten Zahlen sind leicht abweichend von denen aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren, was auf einen Fehler zurückzuführen ist, der an dieser Stelle korrigiert wurde.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Dieser Schätzung nach liegt im Zeitraum von 2013 bis 2016 die Prävalenz der GPA bei durchschnittlich 14.371 und der MPA bei durchschnittlich 3.172 erwachsenen Patienten. Für GPA und MPA insgesamt werden durchschnittlich 17.543 erwachsene Patienten ermittelt.

Die geschätzte Inzidenz beträgt im Mittel 2.296 GPA- und 873 MPA-Patienten bzw. 3.169 GPA/MPA-Patienten insgesamt.

Ergänzend werden InEK-Daten für die Ermittlung der Prävalenz der Jahre 2020 bis 2023 analysiert und dargestellt. Die hier vorgestellten aggregierten Daten stammen aus der Datenlieferung gemäß § 21 KHentgG für das Datenjahr 2023 (unterjährige Datenlieferung Januar bis Dezember 2023; Aufnahme- und Entlassungsdatum vom 01.01. bis 31.12.2023). Die Haupt- und Nebendiagnosen für die GPA und MPA wurden gemäß ICD-10-GM Version 2024 mit M31.3 und M31.7 angegeben. Es wurden nur Fälle von Patienten berücksichtigt, die älter als 18 Jahre waren. Inhaltlich werden auf Ebene der Diagnosis Related Groups (DRGs) aggregierte Daten veröffentlicht, die keinen Rückschluss auf Einzelfälle, einzelne Krankenhäuser oder Bundesländer zulassen. Für die Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz der Datenjahre 2020, 2021 und 2022 wurde analog vorgegangen.

Tabelle 3-9: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz der GPA und MPA in Deutschland basierend auf InEK-Daten (Haupt- und Nebendiagnose) der Beobachtungsjahre 2020 – 2023

Beobachtungsjahr		2020	2021	2022	2023	MW	SD
<b>Hauptdiagnose</b>							
Prävalenz, inkl. inzidente Fälle <sup>a</sup>	GPA	4.584	4.525	4.281	4.229	4.405	152
	MPA	2.650	2.737	2.835	2.946	2.792	110
	GPA+MPA	7.234	7.262	7.116	7.175	7.197	56
<b>Nebendiagnose</b>							
Prävalenz, inkl. inzidente Fälle	GPA	5.513	5.194	5.183	5.302	5.298	133
	MPA	2.549	2.590	2.458	2.704	2.575	88
	GPA+MPA	8.062	7.784	7.641	8.006	7.873	170
<b>Haupt- und Nebendiagnose</b>							
Prävalenz, inkl. inzidente Fälle	GPA	10.097	9.719	9.464	9.531	9.703	246
	MPA	5.199	5.327	5.293	5.650	5.367	170
	GPA+MPA	15.296	15.046	14.757	15.181	15.070	201
<p>a: Es wurden nur Fälle berücksichtigt, die älter als 18 Jahre waren sowie deren Aufnahme- bzw. Entlassungszeitraum von 01.01. bis 31.12. des jeweiligen Beobachtungsjahres lag.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (150)</p>							

Dieser Berechnung nach liegt für die Beobachtungsjahre von 2020 bis 2023 die Prävalenz der GPA durchschnittlich bei 9.703 erwachsenen Patienten und bei durchschnittlich 5.367 erwachsenen Patienten mit MPA. Insgesamt werden für GPA und MPA durchschnittlich 15.070 erwachsene Patienten ermittelt (Tabelle 3-9).

Da die Diagnose GPA oder MPA sowohl als Haupt- als auch als Nebendiagnose codiert werden, geht diese Prävalenzschätzung mit einer gewissen Unsicherheit einher. Es wird hier von einer Überschätzung ausgegangen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Avacopan (Tavneos®)	2.949 [2.654 – 3.244]	2.586 [2.328 – 2.845]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Avacopan in Kombination mit einem RTX- oder CYC-Dosierungsschema ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (1). Somit bilden erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA die Zielpopulation.

Aufgrund der methodischen Kritik aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren aus dem Jahr 2022 zu Avacopan für die Herleitung der Zielpopulation auf Basis von InEK-Daten nach § 21 KHEntgG wird auf eine erneute Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auf Grundlage dieser Daten verzichtet (151).

Im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der BARMER-Krankenkasse mit dem Ziel, ein besseres Verständnis zur Versorgungssituation von Patienten mit ANCA-Vaskulitis zu erlangen, wurde eine Routinedatenanalyse in der Datenbank der BARMER-Krankenkasse bereits im Jahr 2020 durchgeführt und für das vorliegende Dossier für das Beobachtungsjahr 2023 aktualisiert (152). Weiterhin wird für die Analyse angenommen, dass mit Avacopan, aufgrund der Zulassung bei schwerer aktiver GPA und MPA, nur Patienten behandelt werden, die aufgrund der Schwere der GPA und MPA mehr als einen Tag, also über Nacht stationär im Krankenhaus behandelt werden müssen, also hospitalisiert sind (85, 86).

In den Daten der BARMER-Analyse wurden für das Datenjahr 2020 insgesamt 462 Patienten mit der stationären Hauptdiagnose GPA (299 Patienten) und MPA (163 Patienten) identifiziert. Berücksichtigt man nur Patienten, die mehr als einen Tag im Krankenhaus behandelt wurden, so ergeben sich 277 Patienten (186 mit MPA und 91 mit GPA). In Bezug auf die deutsche Bevölkerung (83.155.031; Stand: 31.10.2020) sowie dem Anteil GKV-Versicherter für das Jahr 2020 in Deutschland (73.274.131; Stand: 24.03.2021), ergibt sich eine Anzahl von 2.280 Patienten mit schwerer aktiver GPA (1.531 Patienten) und MPA (749 Patienten) in der GKV (Zielpopulation).

Bei erneuter Durchführung der BARMER-Analyse wurden für das Datenjahr 2023 insgesamt 492 Patienten mit einer GPA (M31.3)- bzw. MPA (M31.7)-Diagnose identifiziert (294 Patienten mit GPA bzw. 198 Patienten mit MPA) (Tabelle 3-11; (150)). Berücksichtigt man nur die Patienten, die mehr als einen Belegungstag (DRG I66H wurde ausgeschlossen) im Krankenhaus verweilten und somit die Population der Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA abbilden (85, 86), ergeben sich für das Jahr 2023 insgesamt 310 Patienten (191 Patienten mit GPA und 119 Patienten mit MPA). Der Kritik aus der ersten Nutzenbewertung, dass die fehlende Adjustierung bei der Betrachtung des Datensatzes einer Krankenkasse die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population beispielsweise hinsichtlich der Morbiditätsstruktur nicht abschließend bewerten lässt und dadurch mit Unsicherheit behaftet ist, wird mit einem geschätzten Anteilswert von 10 % begegnet und nachfolgend als Spanne angegeben.

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation auf Basis der BARMER-GKV-Routinedatenanalyse (Datenjahr 2023)

Schritt		GPA	MPA	GPA + MPA
1	Anzahl Patienten mit Hauptdiagnose GPA (M31.3) oder MPA (31.7) <sup>a</sup>	294	198	492
2	Anzahl Patienten mit Hauptdiagnose GPA (M31.3) oder MPA (31.7) mit mehr als einem Belegungstag im Krankenhaus (DRG I66H wurde ausgeschlossen) $\hat{=}$ Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA	191	119	310
3	Berücksichtigung der Unsicherheit aufgrund von fehlender Adjustierung (10 %) <sup>b</sup>	172 – 210	107 – 131	279 – 341
4	Anzahl Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA in Deutschland <sup>c</sup>	1.817 [1.635 – 1.999]	1.132 [1.019 – 1.245]	2.949 [2.654 – 3.244]
5	Anzahl Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA <b>in der GKV</b> <sup>d</sup> (87,7 %)	1.594 [1.434 – 1.753]	993 [894 – 1.092]	2.586 [2.328 – 2.845]
<p>a: Basierend auf der BARMER-GKV-Routinedatenanalyse mit dem Datenjahr 2023 (siehe Seite 8).  b: Ein geschätzter Anteilswert von 10 % wird berücksichtigt, um der Kritik aus der ersten Nutzenbewertung, dass die fehlende Adjustierung bei der Betrachtung des Datensatzes einer Krankenkasse die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population beispielsweise hinsichtlich der Morbiditätsstruktur nicht abschließend bewerten lässt und dadurch mit Unsicherheit behaftet ist, zu begegnen. Diese wird in den nachfolgenden Schritten als Spanne angegeben.  c: Basierend auf einem Bevölkerungsstand von 84.669.326 (Stand: 31.12.2023)  d: Basierend auf den Ergebnissen der GKV-Statistik KM1/13 mit Stand 07.05.2024 (siehe Seite 6).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quellen: (150, 152-154)</p>				

Zum Stand 31.12.2023 lebten in Deutschland 84.669.326 Personen. Bezieht man die Daten der BARMER-Analyse auf die deutsche Bevölkerung, so ergibt sich eine Anzahl von 1.817 Patienten [1.635 – 1.999] bzw. 1.132 Patienten [1.019 – 1.245] mit einer schweren aktiven GPA bzw. MPA (insgesamt 2.949 [2.654 – 3.244] mit schwerer aktiver GPA oder MPA). Unter Einbezug des Anteils GKV-Versicherter in Deutschland (87,7 %) beträgt die Anzahl der Patienten mit schwerer aktiver GPA 1.594 [1.434 – 1.753] oder mit schwerer aktiver MPA 993 [894 – 1.092] (insgesamt 2.586 [2.328 – 2.845] mit schwerer aktiver GPA oder MPA) in der GKV (150).

Im Vergleich zu den Daten der BARMER-Analyse aus dem Datenjahr 2020 (vgl. Modul 3 Orphan Dossier von 2020 zu Avacopan (106)) ist für das Beobachtungsjahr 2023 ein leichter Anstieg der Anzahl Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation) zu verzeichnen. Dies ist vermutlich auf die gestiegene Aufmerksamkeit dieser Erkrankungen sowie die stetige Verbesserung der Diagnoseverfahren zurückzuführen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Auf Basis der BARMER-GKV-Routinedatenanalyse von 2023 und unter Berücksichtigung der Bevölkerungsentwicklung wird von einer stabilen Anzahl Patienten in der GKV mit einer schweren aktiven GPA und MPA in Deutschland in den nächsten Jahren ausgegangen (Tabelle 3-12). Eine gravierende Steigerung in den nächsten fünf Jahren wird als unrealistisch erachtet. Der in der Vergangenheit beobachtete Anstieg der Prävalenz und Inzidenz von GPA und MPA wird auf die in den 1990er und 2000er Jahren entwickelten Diagnostikverfahren sowie ein erhöhtes Bewusstsein der Ärzte für die Erkrankungen zurückgeführt (144, 147).

Tabelle 3-12: Entwicklung der Anzahl Patienten in der GKV mit einer schweren aktiven GPA und MPA in Deutschland für die nächsten fünf Jahre

Beobachtungsjahr		2024	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Bevölkerung in Deutschland (≥ 18 Jahre)<sup>a</sup></b>		84.620.800	84.756.900	84.877.900	84.977.400	85.055.900	85.113.900
<b>Basierend auf der BARMER-GKV-Routinedatenanalyse (2023)</b>							
<b>Anzahl Patienten in der GKV mit einer schweren aktiven GPA und MPA</b>	<b>GPA</b>	1.593 [1.433; 1.752]	1.595 [1.436; 1.755]	1.597 [1.438; 1.757]	1.599 [1.439; 1.759]	1.601 [1.441; 1.761]	1.602 [1.442; 1.762]
	<b>MPA</b>	992 [893; 1.092]	994 [894; 1.093]	995 [896; 1.095]	996 [897; 1.096]	997 [898; 1.097]	998 [898; 1.098]
	<b>GPA/ MPA</b>	2.585 [2.326; 2.843]	2.589 [2.330; 2.848]	2.593 [2.334; 2.852]	2.596 [2.336; 2.855]	2.598 [2.338; 2.858]	2.600 [2.340; 2.860]
<p>a: Die Angaben zu den Einwohnern stammen aus der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes mit der BEV-Variante-02 (Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (154)</p>							

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	2.586 [2.328 – 2.845]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es besteht ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA. Die Herleitung der Patientenzahlen wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen durch eine orientierende Literaturrecherche identifiziert und für die Charakterisierung der AAV, insbesondere der GPA und MPA, herangezogen. Darüber hinaus wurden weitere Informationen aus Fachinformationen sowie nationalen und internationalen Leitlinien entnommen.

Die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland für GPA und MPA beruht auf zwei Quellen: einer orientierenden Literatursuche sowie die Analyse von GKV-Routinedatenanalyse (InGef) (155). Ergänzend werden InEK-Daten nach § 21 KHEntgG herangezogen, um die Entwicklung der Prävalenz der Grunderkrankungen GPA und MPA der letzten Jahre zu erfassen (156). Für die Ermittlung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation wurde eine BARMER-GKV-Routinedatenanalyse für das Beobachtungsjahr 2023 durchgeführt (152).

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (154) bzw. des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (153).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. "Fachinformation Tavneos 10 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025)". 2025.
2. 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.
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. Sinico RA, Di Toma L, Radice A. "Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis". *Autoimmun Rev.* 2013;12 (4):477-482.
8. Basu N, Karabayas M, Pusey C. "Prognosis and future developments in vasculitis". *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2018;32 (1):148-165.
9. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. "Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis". *J Am Soc Nephrol.* 2007;18 (7):2189-2197.
10. 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.

11. 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.
12. Jennette JC, Falk RJ. *"Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review"*. Am J Kidney Dis. 1990;15 (6):517-529.
13. Jennette JC, Falk RJ. *"Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease"*. Nat Rev Rheumatol. 2014;10 (8):463-473.
14. Walport MJ. *"Complement. First of two parts"*. N Engl J Med. 2001;344 (14):1058-1066.
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. 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.
19. 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.
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. 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.
25. 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.

26. Jennette JC, Falk RJ. *"The pathology of vasculitis involving the kidney"*. Am J Kidney Dis. 1994;24 (1):130-141.
27. Pagnoux C. *"Updates in ANCA-associated vasculitis"*. Eur J Rheumatol. 2016;3 (3):122-133.
28. Mahr A, Specks U, Jayne D. *"Subclassifying ANCA-associated vasculitis: a unifying view of disease spectrum"*. Rheumatology (Oxford). 2019;58 (10):1707-1709.
29. McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V, Smith KG. *"The immunopathology of ANCA-associated vasculitis"*. Semin Immunopathol. 2014;36 (4):461-478.
30. Krasselt ML, Holle JU. *"[ANCA-associated vasculitis]"*. Inn Med (Heidelb). 2022;63 (9):947-960.
31. Zarka F, Veillette C, Makhzoum JP. *"A Review of Primary Vasculitis Mimickers Based on the Chapel Hill Consensus Classification"*. Int J Rheumatol. 2020;2020:8392542.
32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. *"KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis"*. Kidney International. 2024;105 (3S):S71-S116.
33. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. *"Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis"*. Nature Reviews Rheumatology. 2017;13 (11):683-692.
34. Geetha D, Jefferson JA. *"ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020"*. Am J Kidney Dis. 2020;75 (1):124-137.
35. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, van Paassen P, Baslund B, et al. *"Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays"*. Ann Rheum Dis. 2017;76 (4):647-653.
36. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al. *"Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage?"*. Ann Rheum Dis. 2010;69 (11):1934-1939.
37. Schirmer JH, Moosig F. *"[S1 guidelines on diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]"*. Z Rheumatol. 2017;76 (Suppl 3):75-76.
38. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. *"A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies"*. N Engl J Med. 2003;349 (1):36-44.

39. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, Alberici F, Baslund B, Batra R, et al. *"A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis"*. Rheumatology (Oxford). 2011;50 (5):899-905.
40. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitis GD, Gordon C, Savage CO, et al. *"Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides"*. Arthritis Rheum. 1997;40 (2):371-380.
41. Itabashi M, Takei T, Moriyama T, Shiohira S, Shimizu A, Tsuruta Y, et al. *"Long-term damage assessment in patients with microscopic polyangiitis and renal-limited vasculitis using the Vasculitis Damage Index"*. Mod Rheumatol. 2014;24 (1):112-119.
42. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. *"Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis"*. N Engl J Med. 2012;367 (3):214-223.
43. Willcocks LC, Lyons PA, Rees AJ, Smith KG. *"The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis"*. Arthritis Res Ther. 2010;12 (1):202.
44. Berman M, Paran D, Elkayam O. *"Cocaine-Induced Vasculitis"*. Rambam Maimonides Med J. 2016;7 (4).
45. Pendergraft WF, 3rd, Niles JL. *"Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis"*. Curr Opin Rheumatol. 2014;26 (1):42-49.
46. Reggiani F, Stella M, Calatroni M, Sinico RA. *"Treatment strategies for ANCA-associated vasculitides: from standard protocols to future horizons"*. Expert Review of Clinical Immunology. 2024:1-16.
47. Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, Faurschou M, Flossmann O, Hauser T, et al. *"Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis"*. Nephrol Dial Transplant. 2023;38 (7):1655-1665.
48. Moosig F, Csernok E. *"ANCA: Gesichertes und offene Fragen"*. ANCA: new answers and further questions. 2013;37 (4):181-185.
49. Duarte AC, Ribeiro R, Macedo AM, Santos MJ. *"ANCA-associated vasculitis: overview and practical issues of diagnosis and therapy from a European perspective"*. Porto Biomed J. 2023;8 (6):e237.
50. Binda V, Moroni G, Messa P. *"ANCA-associated vasculitis with renal involvement"*. J Nephrol. 2018;31 (2):197-208.
51. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. *"EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis"*. Ann Rheum Dis. 2016;75 (9):1583-1594.

52. Scherbacher PL, C; Feng, YS; Hellmich; B,. *"Querschnittstudie zu Komplikationen und Folgeerkrankungen der Therapie mit Glukokortikoiden bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Meeting Abstract"*. Deutscher Rheumatologiekongress; 2023.
53. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. *"Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials"*. Ann Rheum Dis. 2015;74 (1):177-184.
54. Casal Moura M, Gauckler P, Anders HJ, Bruchfeld A, Fernandez-Juarez GM, Floege J, et al. *"Management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 guidelines/recommendations"*. Nephrol Dial Transplant. 2023;38 (11):2637-2651.
55. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. *"Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis"*. J Am Soc Nephrol. 2010;21 (10):1628-1636.
56. Jennette JC, Falk RJ. *"Small-vessel vasculitis"*. N Engl J Med. 1997;337 (21):1512-1523.
57. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. *"Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients"*. Ann Intern Med. 1992;116 (6):488-498.
58. Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, et al. *"Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee"*. Q J Med. 1992;83 (302):427-438.
59. Salmela A, Tornroth T, Poussa T, Ekstrand A. *"Prognostic Factors for Survival and Relapse in ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement: A Clinical Long-Term Follow-Up Study"*. Int J Nephrol. 2018;2018:6369814.
60. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. *"Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis"*. Ann Rheum Dis. 2010;69 (6):1036-1043.
61. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, et al. *"Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study"*. Am J Kidney Dis. 2003;41 (4):776-784.
62. Deshayes S, Martin Silva N, Khoy K, Yameogo S, Mariotte D, Lobbedez T, et al. *"Clinical impact of subgrouping ANCA-associated vasculitis according to antibody specificity beyond the clinicopathological classification"*. Rheumatology (Oxford). 2019;58 (10):1731-1739.
63. Herlyn K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E. *"Stable incidence of systemic vasculitides in schleswig-holstein, Germany"*. Dtsch Arztebl Int. 2008;105 (19):355-361.

64. Monti S, Craven A, Klersy C, Montecucco C, Caporali R, Watts R, et al. *"Association between age at disease onset of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and clinical presentation and short-term outcomes"*. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60 (2):617-628.
65. Lepeytre F, Royal V, Lavoie PL, Bollee G, Gougeon F, Beauchemin S, et al. *"Estimating the Change in Renal Function During the First Year of Therapy in ANCA-Associated Vasculitis"*. *Kidney Int Rep*. 2019;4 (4):594-602.
66. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoia M, Del Pino-Montes J, Lerma-Marquez JL. *"Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: a systematic review of current evidence"*. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50 (8):1414-1423.
67. de Joode AA, Sanders JS, Stegeman CA. *"Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis"*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8 (10):1709-1717.
68. Kronbichler A, Jayne DRW. *"ANCA Renal Risk Score: is prediction of end-stage renal disease at baseline possible?"*. *Kidney International*. 2018;94 (6):1045-1047.
69. Wallace ZS, Fu X, Liao K, Kallenberg CGM, Langford CA, Merkel PA, et al. *"Disease Activity, Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Type, and Lipid Levels in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"*. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71 (11):1879-1887.
70. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, Tanna A, Mansfield N, Galliford J, et al. *"Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis"*. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34 (1):63-73.
71. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. *"Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial"*. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 (3):399-405.
72. Hunter RW, Welsh N, Farrah TE, Gallacher PJ, Dhaun N. *"ANCA associated vasculitis"*. *BMJ*. 2020;369:m1070.
73. Yoshida N, Iino Y. *"Pathogenesis and diagnosis of otitis media with ANCA-associated vasculitis"*. *Allergol Int*. 2014;63 (4):523-532.
74. Chen YX, Xu J, Pan XX, Shen PY, Li X, Ren H, et al. *"Histopathological Classification and Renal Outcome in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-associated Renal Vasculitis: A Study of 186 Patients and Metaanalysis"*. *J Rheumatol*. 2017;44 (3):304-313.
75. Shields O, Shah A, Mann B. *"Pyrexia of unknown origin and pulmonary fibrosis as a presentation of MPO-ANCA associated vasculitis"*. *BMJ Case Rep*. 2011;2011.

76. Wludarczyk A, Szczeklik W. *"Neurological manifestations in ANCA-associated vasculitis - assessment and treatment"*. Expert Rev Neurother. 2016;16 (8):861-863.
77. Villacorta J, Diaz-Crespo F, Guerrero C, Acevedo M, Cavero T, Fernandez-Juarez G. *"Long-term validation of the renal risk score for vasculitis in a Southern European population"*. Clin Kidney J. 2021;14 (1):220-225.
78. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. *"Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis"*. Ann Intern Med. 1994;120 (1):12-17.
79. Laudien M, Gadola SD, Podschun R, Hedderich J, Paulsen J, Reinhold-Keller E, et al. *"Nasal carriage of Staphylococcus aureus and endonasal activity in Wegener s granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic Rhinosinusitis with nasal polyps"*. Clin Exp Rheumatol. 2010;28 (1 Suppl 57):51-55.
80. Abe K, Miyazaki M, Koji T, Furusu A, Nakamura-Kurashige T, Nishino T, et al. *"Enhanced expression of complement C5a receptor mRNA in human diseased kidney assessed by in situ hybridization"*. Kidney International. 2001;60 (1):137-146.
81. Savage CO. *"ANCA-associated renal vasculitis"*. Kidney Int. 2001;60 (4):1614-1627.
82. Salazar-Gonzalez H, Zepeda-Hernandez A, Melo Z, Saavedra-Mayorga DE, Echavarria R. *"Neutrophil Extracellular Traps in the Establishment and Progression of Renal Diseases"*. Medicina (Kaunas). 2019;55 (8).
83. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, et al. *"Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis"*. Kidney Int. 2018;94 (6):1177-1188.
84. Yoshida M, Sasaki M, Sugisaki K, Yamaguchi Y, Yamada M. *"Neutrophil extracellular trap components in fibrinoid necrosis of the kidney with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis"*. Clin Kidney J. 2013;6 (3):308-312.
85. 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.
86. Hellmich B, Spearpoint P, Deichmann A, Buchholz I, Schönermark MP, Rutherford P, et al. *"Die wirtschaftliche Belastung durch ANCA-assozierte Vaskulitiden in Deutschland – eine Versorgungsdatenstudie"*. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement. 2020;26 (02):88-92.
87. 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.

88. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. *"Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2017;28 (9):2756-2767.
89. 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.
90. Nguyen ID, Sinnathamby ES, Mason J, Urban B, Neuchat EE, Wenger DM, et al. *"Avacopan, a Novel Competitive C5a Receptor Antagonist, for Severe Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis"*. Clin Drug Investig. 2023;43 (8):595-603.
91. Roche Registration GmbH. *"Fachinformation MabThera® i.v. (Stand: Mai 2024)"*. 2024.
92. Weiner GJ. *"Rituximab: mechanism of action"*. Semin Hematol. 2010;47 (2):115-123.
93. Baxter Deutschland GmbH. *"Fachinformation Endoxan (Stand: April 2024)"*. 2024.
94. Brummaier T, Pohanka E, Studnicka-Benke A, Pieringer H. *"Using cyclophosphamide in inflammatory rheumatic diseases"*. Eur J Intern Med. 2013;24 (7):590-596.
95. Pfizer Pharma GmbH. *"Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2,5 mg, 10 mg (Stand: September 2024)"*. 2024.
96. Roche Registration GmbH. *"Fachinformation CellCept® 250 mg Hartkapseln (Stand: Dezember 2024)"*. 2024.
97. Allison AC, Eugui EM. *"Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection"*. Transplantation. 2005;80 (2 Suppl):S181-190.
98. Aspen Pharma Trading Limited. *"Fachinformation Imurek (Stand: Februar 2025)"*. 2025.
99. 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 (Supplementary File)"*. Ann Rheum Dis. 2023;83 (1):1-18.
100. Steinfeldt HJ, Oetjen E. Kapitel 29 Nebennierenhormone. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage ed2009.
101. acis Arzneimittel GmbH. *"Fachinformation Prednison acis (Stand: März 2022)"*. 2022.
102. acis Arzneimittel GmbH. *"Fachinformation Prednisolon acis (Stand: Dezember 2024)"*. 2024.

103. mibe GmbH Arzneimittel. *"Fachinformation Methylprednisolon JENAPHARM® (Stand: Oktober 2024)"*. 2024.
104. ChemoCentryx Inc. *"Clinical Study Report (CL010\_168): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCXI68 (Avacopan) in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Treated Concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine"*. 2020.
105. 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.
106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid)"*. 2022.
107. Zimmermann J, Sonnemann J, Wolfram JJ, Schönermarck U, Vielhauer V, Bieringer M, et al. *"Avacopan in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies–Associated Vasculitis in a Real-World Setting"*. *Kidney Int Rep.* 2024;9 (9):2803–2808.
108. Bergantini L, d’Alessandro M, Cameli P, Vietri L, Vagaggini C, Perrone A, et al. *"Effects of rituximab therapy on B cell differentiation and depletion"*. *Clinical Rheumatology.* 2020;39 (5):1415-1421.
109. Hartinger JM, Kratky V, Hruskova Z, Slanar O, Tesar V. *"Implications of rituximab pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in various immune-mediated glomerulopathies and potential anti-CD20 therapy alternatives"*. *Frontiers in Immunology.* 2022;13.
110. Al-Hawary SIS, Jasim SA, Hjazzi A, Ullah H, Bansal P, Deorari M, et al. *"A new perspective on therapies involving B-cell depletion in autoimmune diseases"*. *Molecular Biology Reports.* 2024;51 (1):629.
111. Rymarz A, Matyjek A, Sulek-Jakóbczyk M, Mosakowska M, Niemczyk S. *"Impaired Kidney Function Associated with Increased Risk of Side Effects in Patients with Small Vessel Vasculitis Treated with Rituximab as an Induction Therapy"*. *J Clin Med.* 2021;10 (4).
112. Trivin C, Tran A, Moulin B, Choukroun G, Gatault P, Courivaud C, et al. *"Infectious complications of a rituximab-based immunosuppressive regimen in patients with glomerular disease"*. *Clin Kidney J.* 2017;10 (4):461-469.
113. Schönermarck U, Vielhauer V. *"Strategien zur effektiven und nebenwirkungsarmen Therapie ANCA-assoziiierter Vaskulitiden"*. *Der Nephrologe.* 2021;16 (6):360-371.
114. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, et al. *"Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides"*. *Ann Rheum Dis.* 2018;77 (8):1150-1156.

115. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, et al. *"Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial"*. Ann Rheum Dis. 2023;82 (7):937-944.
116. Reinhold-Keller E, de Groot K. *"Use of methotrexate in ANCA-associated vasculitides"*. Clin Exp Rheumatol. 2010;28 (5 Suppl 61):S178-182.
117. Chan ESL, Cronstein BN. *"Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases"*. Arthritis Research & Therapy. 2002;4 (4):266.
118. Morales C, Garcia MJ, Ribas M, Miro R, Munoz M, Caldas C, et al. *"Dihydrofolate reductase amplification and sensitization to methotrexate of methotrexate-resistant colon cancer cells"*. Mol Cancer Ther. 2009;8 (2):424-432.
119. Hanoodi M, Mittal M. Methotrexate. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan2023.
120. Maritati F, Alberici F, Oliva E, Urban ML, Palmisano A, Santarsia F, et al. *"Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial"*. PLoS One. 2017;12 (10):e0185880.
121. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. *"Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis"*. N Engl J Med. 2014;371 (19):1771-1780.
122. Fenoglio R, Roccatello D, Sciascia S. *"Rituximab, Cyclophosphamide, and Corticosteroids for ANCA Vasculitis: The Good, the Bad, and the Ugly"*. Kidney Blood Press Res. 2020;45 (6):784-791.
123. Hellmich B. *"[Current guidelines on ANCA-associated vasculitides : Common features and differences]"*. Z Rheumatol. 2017;76 (2):133-142.
124. Cain DW, Cidlowski JA. *"Immune regulation by glucocorticoids"*. Nat Rev Immunol. 2017;17 (4):233-247.
125. Waki D, Nishimura K, Tokumasu H, Kadoba K, Mukoyama H, Saito R, et al. *"Initial high-dose corticosteroids and renal impairment are risk factors for early severe infections in elderly patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: A retrospective observational study"*. Medicine (Baltimore). 2020;99 (8):e19173.
126. Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, Salama AD, Szpirt WM, Basu N, et al. *"Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study"*. BMC Nephrol. 2019;20 (1):58.
127. Savas M, Mehta S, Agrawal N, van Rossum EFC, Feelders RA. *"Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome"*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2022;107 (11):3162-3174.

128. Scherbacher PJ, Hellmich B, Feng YS, Löffler C. *"Prospective study of complications and sequelae of glucocorticoid therapy in ANCA-associated vasculitis"*. RMD Open. 2024;10 (1).
129. Sewing L, Meier C, Sendi P, Christ E. *"Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen"*. PRIMARY AND HOSPITAL CARE – ALLGEMEINE INNERE MEDIZIN. 2022;22 (11).
130. Speer C, Altenmüller-Walther C, Splitthoff J, Nusschag C, Kälble F, Reichel P, et al. *"Glucocorticoid maintenance therapy and severe infectious complications in ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis"*. Rheumatol Int. 2021;41 (2):431-438.
131. Ajeganova S, Svensson B, Hafström I. *"Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial"*. BMJ Open. 2014;4 (4):e004259.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al. *"Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan"*. Kidney Int Rep. 2023;8 (4):860-870.
137. Strand V, Jayne DRW, Horomanski A, Yue H, Bekker P, Merkel PA. *"The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial"*. Lancet Rheumatol. 2023;5 (8):e451-e460.
138. Basu N, McClean A, Harper L, Amft EN, Dhaun N, Luqmani RA, et al. *"The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis"*. Ann Rheum Dis. 2014;73 (1):207-211.
139. Gattu R, Demory Beckler M, Kesselman MM. *"Superiority of Avacopan and Mepolizumab to Glucocorticoid Tapering in the Treatment of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis: A Systematic Review"*. Cureus. 2024;16 (8):e67161.

140. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. *"Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register"*. Arthritis Rheum. 2005;53 (1):93-99.
141. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. *"Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany"*. Rheumatology (Oxford). 2014;53 (5):882-889.
142. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL. *"Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany"*. Rheumatology (Oxford). 2000;39 (12):1396-1402.
143. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, et al. *"No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register"*. Rheumatology (Oxford). 2002;41 (5):540-549.
144. Mohammad AJ. *"An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis"*. Rheumatology (Oxford). 2020;59 (Suppl 3):iii42-iii50.
145. Andrassy K, Küster S, Waldherr R, Ritz E. *"Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course"*. Nephron. 1991;59 (2):206-212.
146. Herlyn K, Gross W, Reinhold-Keller E. *"THU0323 The incidence rates of anca-associated vasculitides in northern germany (schleswig-holstein) remain stable between 1998 to 2014"*. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76 (Suppl 2):325-325.
147. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. *"Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis"*. Nephrol Dial Transplant. 2015;30 Suppl 1:i14-22.
148. Andersohn F, Walker J. *"Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database"*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25 (1):106-109.
149. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Analyse-Stichprobe der HRI Forschungsdatenbasis (FDB)"*. 2017.
150. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Modul 3A - Berechnungen zur Prävalenz, Inzidenz und Anzahl der Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA in der Zielpopulation in Deutschland. 2025."*. 2025.
151. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *"IQWiG-Berichte – Nr. 1352. Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Stand: 10.05.2022)"*. 2022.
152. BARMER. *"Avacopan - Bestimmung der AMNOG-Patientenpopulation"*. 2023.

153. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *"Mitglieder und Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) - Ergebnisse der GKV-Statistik KM (Stand: 07.Mai 2024)"*. 2024.
154. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Genesis Online - Statistiken 2025 [Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>].
155. Mayerhoff L. *"Epidemiology and health resource utilization for ANCA-associated vasculitides (AAV) – a claims data study in Germany"*. 2017.
156. InEK GmbH. InEK DatenBrowser 2024 [Available from: <https://www.g-drg.de/datenlieferung-gem.-21-khentgg/inek-datenbrowser>].

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<i>Avacopan in Kombination mit einem Rituximab-Dosierungsschema und ggf. Glukokortikoide</i>					
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	<u>Kontinuierlich:</u> 2 x täglich (je 30 mg p. o.)	730	1	365
Rituximab (Ituxredi®)		<u>Woche 1 bis Woche 4:</u> 1 x wöchentlich <sup>a</sup> (375 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v.)	4	1	4
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		<u>Kontinuierlich</u> <sup>b</sup> : 1 x täglich (5 mg bis 75 mg in Abhängigkeit vom KG p. o.)	365	1	365
<i>Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid-Dosierungsschema (i. v. oder p. o.) und ggf. Glukokortikoide</i>					
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	<u>Kontinuierlich:</u> 2 x täglich (je 30 mg p. o.)	730	1	365
Cyclophosphamid <sup>c</sup> i. v. (Endoxan)		<u>Woche 1 bis Woche 13</u> <sup>d</sup> : Alle zwei – drei Wochen (15 mg/kg KG i. v.)	4,3 – 6,5	1	4,3 – 6,5
oder Cyclophosphamid <sup>c</sup> p. o. (Endoxan)		oder <u>Woche 1 bis Woche 14</u> <sup>c</sup> : 1 x täglich (2 mg/kg KG p. o.)	98	1	98
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		<u>Kontinuierlich</u> <sup>b</sup> : 1 x täglich (5 mg bis 75 mg in Abhängigkeit vom KG p. o.)	365	1	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung eines Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschemas und ggf. Glukokortikoide</i>					
<i>Rituximab und ggf. Glukokortikoide</i>					
Rituximab (Ituxredi®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	<u>Woche 1 bis</u> <u>Woche 4:</u> 1 x wöchentlich <sup>a</sup> (375 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v.)	4	1	4
Rituximab <sup>f, g</sup> (Ituxredi®)		2 x im Abstand von zwei Wochen (500 mg) frühestens 16 Wochen nach Remissionsinduktion; gefolgt von 1 x alle sechs Monate (500 mg)	3	1	3
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		Kontinuierlich <sup>b</sup> : 1 x täglich (5 mg bis 75 mg in Abhängigkeit vom KG p. o.)	365	1	365
<i>Cyclophosphamid (i. v. oder p. o.) und ggf. Glukokortikoide</i>					
Cyclophosphamid <sup>h</sup> i. v. (Endoxan)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x monatlich (500 oder 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF)	12	1	12
oder Cyclophosphamid p. o. (Endoxan)		oder <u>Kontinuierlich:</u> 1 x täglich 2 mg/kg KG	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Rituximab <sup>i</sup> (Ituxredi <sup>®</sup> )		2 x im Abstand von zwei Wochen (500 mg) innerhalb von vier Wochen nach Krankheitsremission; gefolgt von 1 x alle sechs Monate (500 mg)	3	1	3
Glukokortikoide (Prednison acis <sup>®</sup> , Prednison GALEN <sup>®</sup> )		Kontinuierlich <sup>b</sup> : 1 x täglich (5 mg bis 75 mg in Abhängigkeit vom KG p. o.)	365	1	365

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Entspricht Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28 Tage Zyklus.

b: Eine Berechnung erfolgt mit Hilfe des Dosierungsschemas der PEXIVAS Studie (Tabelle 3-5). Da in der ADVOCATE Studie Prednison eingesetzt wurde, erfolgt die Berechnung basierend auf diesem Wirkstoff.

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

d: Es wird eine maximale Dauer von 13 Wochen = 91 Tage herangezogen (entspricht Tag 1 eines 14 – 21 Tage Zyklus).

e: Es wird eine maximale Dauer von 14 Wochen = 98 Tage herangezogen (entspricht Tag 1 eines 14 Tage Zyklus).

f: Gemäß Fachinformation darf die Remissionserhaltung mit RTX frühestens 16 Wochen nach Remissionsinduktion mit RTX erfolgen.

g: Die S3-Leitlinie empfiehlt nach der Induktionstherapie mit RTX oder CYC die Gabe von RTX einmal alle sechs Monate mit einer Dosierung von 500 mg. Dies entspricht einem Behandlungstag für das erste Behandlungsjahr mit einer Behandlungsdauer je Behandlung von einem Tag.

h: Gemäß S3-Leitlinie 15 mg/kg KG i. v. alle zwei – drei Wochen in Woche 1 bis 13. Es wird eine maximale Dauer von 13 Wochen = 91 Tage herangezogen. Dies entspricht 4,3 – 6,5 Behandlungen pro Jahr mit einer Behandlungsdauer je Behandlung von einem Tag.

i: Gemäß Fachinformation sollte die Remissionserhaltung mit RTX nach Remissionsinduktion mit anderen Standard-Immunsuppressiva (z. B. CYC) innerhalb von vier Wochen nach Krankheitsremission erfolgen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: (1-6)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-14 wird der Behandlungsmodus, die Behandlungsdauer und die Anzahl der Behandlungstage pro Patient basierend auf den Angaben der Fachinformationen angegeben (2-6). Ergänzend werden der Behandlungsmodus und die Behandlungsdauer gemäß S3-Leitlinie angegeben (1).

Alle Angaben können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (7).

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Avacopan in Kombination mit einem Rituximab oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema und ggf. Glukokortikoide***

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. Somit ergeben sich 730 Behandlungen an 365 Behandlungstagen. 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. Damit ergeben sich für RTX vier Behandlungen bzw. Behandlungstage pro Jahr. Für CYC sind bei einer i. v. Verabreichung 4,3 bis 6,5 Behandlungen bzw. Behandlungstage pro Jahr oder bei einer oralen Einnahme 98 Behandlungen bzw. Behandlungstage pro Jahr notwendig. Sofern klinisch indiziert erfolgt die Einnahme von GC (3).

Da AZA und MMF keine Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet haben, werden sie nicht weiter berücksichtigt.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Bei der zVT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie unter Berücksichtigung von Immunsuppressiva in Kombination mit GC (8). Als Immunsuppressiva werden RTX und CYC dargestellt (siehe Abschnitt 3.2.2) (2, 4).

#### ***Rituximab und ggf. Glukokortikoide***

##### *Rituximab*

RTX wird an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus gegeben (2). Folglich ergeben sich vier i. v. Behandlungen bzw. Behandlungstage für das erste Behandlungsjahr. RTX soll zwei Mal im Abstand von zwei Wochen frühestens 16 Wochen nach einer Remissionsinduktion mit RTX und danach einmal alle sechs Monate mit 500 mg verabreicht werden (2). Es ergeben sich max. drei Behandlungen bzw. Behandlungstage für die Remissionserhaltung für das erste Behandlungsjahr.

### *Glukokortikoide*

Die Höhe und Dauer der Dosierung von GC ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten (5, 6). Eine Berechnung erfolgt mit Hilfe des Dosierungsschemas der PEXIVAS Studie (Tabelle 3-5). Da in der ADVOCATE Studie Prednison eingesetzt wurde, erfolgt die Berechnung basierend auf diesem Wirkstoff.

### ***Cyclophosphamid (i. v. oder p. o.) und ggf. Glukokortikoide***

#### *Cyclophosphamid*

CYC kann als i. v. Infusion einmal monatlich oder p. o. einmal täglich verabreicht werden (4). Gemäß Fachinformation ergeben sich für die i. v. Anwendung von CYC bei einer monatlichen Anwendung zwölf Behandlungen bzw. Behandlungstage für das erste Behandlungsjahr. Für die p. o. Anwendung von CYC ergeben sich bei einer täglichen Anwendung 365 Behandlungen bzw. Behandlungstage für das erste Behandlungsjahr.

#### *Rituximab*

RTX wird zur Remissionserhaltung nach CYC gegeben. RTX soll zwei Mal im Abstand von zwei Wochen innerhalb von vier Wochen nach Krankheitsremission und danach einmal alle sechs Monate mit je 500 mg verabreicht werden (2). Es ergeben sich max. drei Behandlungen bzw. Behandlungstage für die Remissionserhaltung für das erste Behandlungsjahr.

### *Glukokortikoide*

Die Höhe und Dauer der Dosierung von GC ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten (5, 6). Eine Berechnung erfolgt mit Hilfe des Dosierungsschemas der PEXIVAS Studie (Tabelle 3-5). Da in der ADVOCATE Studie Prednison eingesetzt wurde, erfolgt die Berechnung basierend auf diesem Wirkstoff.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Avacopan in Kombination mit einem Rituximab-Dosierungsschema und ggf. Glukokortikoide</i>				
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	365	2 x täglich 30 mg	730 x 30 mg = 21.900 mg
Rituximab (Truxima®)		4	375 mg/m <sup>2</sup> KOF <sup>a</sup> = 712,5 mg	4 x 712,5 mg = 2.850 mg [Verwurf: 4 x 800 mg = 3.200 mg]
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		365	5 mg/Tag bis 75 mg/Tag	7 x 75 mg = 525 mg bis 238 x 5 mg = 1.190 mg
<i>Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid-Dosierungsschema und ggf. Glukokortikoide</i>				
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	365	2 x täglich 30 mg	730 x 30 mg = 21.900 mg
Cyclophosphamid <sup>b</sup> i. v. (Exdoxan)  oder Cyclophosphamid <sup>b</sup> p. o. (Exdoxan)		4,3 – 6,5	15 mg/kg KG <sup>c</sup> = 1.155 mg	4,3 x 1.155 mg = 4.966,5 mg bis 6,5 x 1.155 mg = 7.507,5 mg [Verwurf: 4,3 x 1.200 mg = 5.160 mg bis 6,5 x 1.200 mg = 7.800 mg]
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		98	2 mg/kg KG <sup>c</sup> = 150 mg <sup>d</sup>	98 x 150 mg = 14.700 mg <sup>d</sup>
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		365	5 mg/Tag bis 75 mg/Tag	7 x 75 mg = 525 mg bis 238 x 5 mg = 1.190 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung eines Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschemas und ggf. Glukokortikoide</i>				
<i>Rituximab und ggf. Glukokortikoide</i>				
Rituximab (Truxima®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	4	375 mg/m <sup>2</sup> KOF <sup>a</sup> = 712,5 mg	4 x 712,5 mg = 2.850 mg [Verwurf: 4 x 800 mg = 3.200 mg]
Rituximab <sup>e, f</sup> (Truxima®)		3	500 mg	3 x 500 mg = 1.500 mg
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		365	5 mg/Tag bis 75 mg/Tag	7 x 75 mg = 525 mg bis 238 x 5 mg = 1.190 mg
<i>Cyclophosphamid (i. v. oder p. o.) und ggf. Glukokortikoide</i>				
Cyclophosphamid i. v. <sup>g</sup> (Endoxan)  oder Cyclophosphamid p. o. (Endoxan)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	12	500 mg/m <sup>2</sup> KOF <sup>a</sup> = 950 mg bis 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF <sup>a</sup> = 1.900 mg	12 x 950 mg = 11.400 mg bis 12 x 1.900 mg = 22.800 mg [Verwurf: 12 x 1.000 mg = 12.000g bis 12 x 2.000 mg = 24.000 mg]
		365	2 mg/kg KG <sup>c</sup> = 150 mg	365 x 150 mg = 54.750 mg <sup>d</sup>
Rituximab <sup>f, h</sup> (Truxima®)		3	500 mg	3 x 500 mg = 1.500 mg
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		365	5 mg/Tag bis 75 mg/Tag	7 x 75 mg = 525 mg bis 238 x 5 mg = 1.190 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Gemäß der aktueller Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes von 2021 liegt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland bei 77,7 kg und die durchschnittliche Größe bei 172,5 cm. Dies resultiert in einer durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup> (Du-Bois-Formel).</p> <p>b: Gemäß Fachinformation sollte im Anschluss an die Behandlung mit CYC eine Behandlung mit AZA oder MMF erfolgen. Weder AZA noch MMF haben eine Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet. Daher werden sie nicht für die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.</p> <p>c: Gemäß der aktueller Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes von 2021 liegt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland bei 77,7 kg.</p> <p>d: Der tatsächliche Verbrauch pro Gabe beträgt 2 mg/kg x 77,7 kg = 154 mg, was einen Jahresverbrauch von 15.092 mg entspricht. Unter Berücksichtigung der zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten Darreichungsform wird bei der Ermittlung des Jahresverbrauchs und der resultierenden Therapiekosten dem Vorgehen des G-BA aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren von Avacopan gefolgt und der Verbrauch pro Gabe auf 150 mg abgerundet (vgl. Tragende Gründe des G-BA zum ersten Nutzenbewertungsverfahren).</p> <p>e: Gemäß Fachinformation darf die Remissionserhaltung mit RTX frühestens 16 Wochen nach Remissionsinduktion mit RTX erfolgen.</p> <p>f: Gemäß S3-Leitlinie soll RTX 500 mg alle 6 Monate i. v. zur Remissionserhaltung nach einer Remissionsinduktion mit RTX oder CYC angewendet werden. Es ergibt sich eine Behandlung für das erste Behandlungsjahr. Der Verbrauch pro Gabe liegt bei 500 mg. Der Jahresverbrauch pro Patient liegt bei 500 mg im ersten Jahr.</p> <p>g: Gemäß S3-Leitlinie erfolgen 4,3 – 6,5 Behandlungen pro Jahr. Der Verbrauch pro Gabe liegt bei 1.155 mg. Der Jahresverbrauch pro Patient liegt bei 4.966,5 bzw. 7.507,5 mg. Mit Verwurf liegt der Verbrauch pro Gabe bei 1.200 mg und der Jahresverbrauch bei 5.160 – 7.800 mg.</p> <p>h: Gemäß Fachinformation soll die Remissionserhaltung mit RTX nach Remissionsinduktion mit anderen Standard-Immunsuppressiva (z. B. CYC) innerhalb von vier Wochen nach Krankheitsremission erfolgen</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1-6, 9, 10)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die in Tabelle 3-15 dargestellten Angaben zum Verbrauch wurden den jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe entnommen (2-6). Ergänzend werden der Verbrauch gemäß S3-Leitlinien sowie der Verwurf angegeben (1).

Alle Angaben können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (7).

## Zu bewertendes Arzneimittel

### ***Avacopan in Kombination mit einem Rituximab-Dosierungsschema und ggf. Glukokortikoide***

#### *Avacopan*

Die Behandlung von Avacopan erfolgt kontinuierlich. Aufgrund der zweimal täglichen Gabe von je 30 mg (drei Hartkapseln à 10 mg) ergeben sich 730 Behandlungen pro Jahr. Der Jahresverbrauch liegt bei 21.900 mg (730 x 30 mg ) (3). Es fällt kein Verwurf an.

#### *Rituximab*

RTX wird an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus gegeben. Folglich ergeben sich vier i. v. Infusionen pro Jahr. Der Verbrauch von RTX ist abhängig von der Körperoberfläche (KOF) des Patienten, die anhand der Du-Bois-Formel ermittelt werden kann (10):

$$KOF [m^2] = (Körpergewicht^{0,425} [kg] \times Körpergröße^{0,725} [cm] \times 71,84[m^2/kg \times cm])/10.000$$

Gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes von 2021 liegt das gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland über alle Altersgruppen ab 18 Jahren bei 77,7 kg und die durchschnittliche Größe bei 172,5 cm (9). Dies resultiert in einer durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup> (gemäß Du-Bois-Formel).

Der Verbrauch von RTX pro Gabe liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> x 1,91 m<sup>2</sup> = 712,5 mg. Bei vier Behandlungen im Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.850 mg (4 x 712,5 mg). Unter Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 800 mg RTX (1 x 500 mg + 3 x 100 mg) und ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.200 mg (4 x 800 mg).

#### *Glukokortikoide*

Die Höhe und Dauer der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten (5, 6). Eine Berechnung erfolgt mit Hilfe des Dosierungsschemas der PEXIVAS Studie (Tabelle 3-5). Da in der ADVOCATE Studie Prednison eingesetzt wurde, erfolgt die Berechnung basierend auf diesem Wirkstoff.

In Abhängigkeit vom KG und der Behandlungswoche liegt der Verbrauch bei 5 mg/Tag bis 75 mg/Tag. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 525 mg (7 x 75 mg) bis 1.190 mg (238 x 5 mg).

### ***Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid-Dosierungsschema (i. v. oder p. o.) und ggf. Glukokortikoide***

#### *Avacopan*

Die Behandlung von Avacopan erfolgt kontinuierlich. Aufgrund der zweimal täglichen Gabe von je 30 mg (drei Hartkapseln à 10 mg) ergeben sich 730 Behandlungen pro Jahr. Der Jahresverbrauch liegt bei 21.900 mg (730 x 30 mg ) (3). Es fällt kein Verwurf an.

### *Cyclophosphamid*

CYC kann als i. v. Infusion alle zwei bis drei Wochen über einen Zeitraum von 13 Wochen oder p. o. einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Wochen gegeben werden. In beiden Fällen ist die Dosierung abhängig vom KG. Gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes von 2021 liegt das gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland über alle Altersgruppen ab 18 Jahren bei 77,7 kg (9).

Für die i. v. Anwendung von CYC in Woche 1 bis Woche 13 ergeben sich bei einer Anwendung alle zwei Wochen 6,5 bzw. alle drei Wochen 4,3 Behandlungstage pro Jahr. Der Verbrauch pro Gabe beträgt 1.155 mg (15 mg/kg x 77,7 kg). Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.966,5 mg (4,3 x 1.155 mg) bis 7.507,5 mg (6,5 x 1.155 mg). Unter Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 1.200 mg CYC (1 x 1.000 mg + 1 x 200 mg) und ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.160 mg (4,3 x 1.200 mg) bis 7.800 mg (6,5 x 1.200 mg).

Die p. o. Gabe von CYC über einen Zeitraum von 14 Wochen entspricht 98 Behandlungstagen. Unter Berücksichtigung der zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten Darreichungsform wird bei der Ermittlung des Verbrauchs und der resultierenden Therapiekosten dem Vorgehen des G-BA aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren gefolgt und der Verbrauch pro Gabe auf 150 mg (3 x 50 mg) abgerundet (11, 12). Der Jahresverbrauch beträgt 14.700 mg (98 x 150 mg). Es fällt kein Verwurf an.

### *Glukokortikoide*

Die Höhe und Dauer der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten (5, 6). Eine Berechnung erfolgt mit Hilfe des Dosierungsschemas der PEXIVAS Studie (Tabelle 3-5). Da in der ADVOCATE Studie Prednison eingesetzt wurde, erfolgt die Berechnung basierend auf diesem Wirkstoff.

In Abhängigkeit vom KG und der Behandlungswoche liegt der Verbrauch bei 5 mg/Tag bis 75 mg/Tag. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 525 mg (7 x 75 mg) bis 1.190 mg (238 x 5 mg).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Bei der zVT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie unter Berücksichtigung von Immunsuppressiva in Kombination mit GC (8).

### ***Rituximab und ggf. Glukokortikoide***

#### *Rituximab*

RTX wird an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus gegeben (2). Folglich ergeben sich vier i. v. Infusionen pro Jahr. Der Verbrauch von RTX ist abhängig von der KOF des Patienten, die anhand der Du-Bois-Formel ermittelt werden kann (10):

$$KOF [m^2] = (\text{Körpergewicht}^{0,425} [kg] \times \text{Körpergröße}^{0,725} [cm] \times 71,84 [m^2/kg \times cm]) / 10.000$$

Gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes von 2021 liegt das gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland über alle Altersgruppen ab 18 Jahren bei 77,7 kg und die durchschnittliche Größe bei 172,5 cm (9). Dies resultiert in einer durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup>.

Der Verbrauch von RTX pro Gabe liegt bei  $375 \text{ mg/m}^2 \times 1,91 \text{ m}^2 = 712,5 \text{ mg}$ . Bei vier Behandlungen im Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.850 mg (4 x 712,5 mg). Unter Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 800 mg RTX (1 x 500 mg + 3 x 100 mg) und ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.200 mg (4 x 800 mg).

RTX soll zwei Mal im Abstand von zwei Wochen frühestens 16 Wochen nach einer Remissionsinduktion mit RTX und danach einmal alle sechs Monate mit 500 mg verabreicht werden (2). Es ergeben sich max. drei Behandlungstage für die Remissionserhaltung für das erste Behandlungsjahr. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.500 mg (3 x 500 mg). Die S3-Leitlinie empfiehlt nach der Induktionstherapie mit RTX die Gabe von RTX einmal alle sechs Monate mit einer Dosierung von 500 mg (13). Dies entspricht einem Behandlungstag für das erste Behandlungsjahr mit einer Behandlungsdauer je Behandlung von einem Tag. Es fällt kein Verwurf an.

#### *Glukokortikoide*

Die Höhe und Dauer der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten (5, 6). Eine Berechnung erfolgt mit Hilfe des Dosierungsschemas der PEXIVAS Studie (Tabelle 3-5). Da in der ADVOCATE Studie Prednison eingesetzt wurde, erfolgt die Berechnung basierend auf diesem Wirkstoff.

In Abhängigkeit vom KG und der Behandlungswoche liegt der Verbrauch bei 5 mg/Tag bis 75 mg/Tag. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 525 mg (7 x 75 mg) bis 1.190 mg (238 x 5 mg).

#### ***Cyclophosphamid (i. v. oder p. o.) und ggf. Glukokortikoide***

##### *Cyclophosphamid*

CYC kann als i. v. Infusion einmal monatlich oder p. o. einmal täglich verabreicht werden (4). Die Dosierung i. v. ist abhängig von der KOF, wohingegen die Dosierung p. o. vom KG abhängt. Gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes von 2021 liegt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland bei 77,7 kg und die durchschnittliche Größe bei 172,5 cm. Dies resultiert in einer durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup> (9).

Gemäß Fachinformation ergeben sich für die i. v. Anwendung von CYC mit einem Verbrauch von 500 bis 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF bei einer monatlichen Anwendung zwölf Behandlungstage pro Jahr. Der Verbrauch pro Gabe beträgt 950 mg (1,91 x 500 mg/m<sup>2</sup> KOF) bis 1.900 mg (1,91 x 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF). Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt somit bei 11.400 mg (12 x 950 mg) bis 22.800 mg (12 x 1.900 mg). Unter Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 1.000 mg (1 x 1.000 mg) bis 2.000 mg CYC (2 x 1.000 mg) und ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 12.000 mg (12 x 1.000 mg) bis 24.000 mg (12 x 2.000 mg).

Für die p. o. Anwendung von CYC mit einem Verbrauch von 2 mg/kg KG (entspricht 154 mg) ergeben sich bei einer täglichen Anwendung 365 Behandlungstage im Jahr. Unter Berücksichtigung der zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten Darreichungsform wird bei der Ermittlung des Verbrauchs und der resultierenden Therapiekosten dem Vorgehen des G-BA aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren gefolgt und der Verbrauch pro Gabe auf 150 mg (3 x 50 mg) abgerundet (11, 12). Der Jahresverbrauch beträgt 54.750 mg (365 x 150 mg). Es fällt kein Verwurf an.

#### *Rituximab*

RTX in Kombination mit GC wird zur Remissionserhaltung nach CYC gegeben. RTX soll zwei Mal im Abstand von zwei Wochen innerhalb von vier Wochen nach Krankheitsremission und danach einmal alle sechs Monate mit je 500 mg verabreicht werden (2). Es ergeben sich max. drei Behandlungstage für die Remissionserhaltung für das erste Behandlungsjahr. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 1.500 mg (3 x 500 mg). Die S3-Leitlinie empfiehlt nach der Induktionstherapie mit CYC die Gabe von RTX einmal alle sechs Monate mit einer Dosierung von 500 mg. Dies entspricht einem Behandlungstag für das erste Behandlungsjahr mit einer Behandlungsdauer je Behandlung von einem Tag. Es fällt kein Verwurf an.

#### *Glukokortikoide*

Die Höhe und Dauer der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten (5, 6). Eine Berechnung erfolgt mit Hilfe des Dosierungsschemas der PEXIVAS Studie (Tabelle 3-5). Da in der ADVOCATE Studie Prednison eingesetzt wurde, erfolgt die Berechnung basierend auf diesem Wirkstoff.

In Abhängigkeit vom KG und der Behandlungswoche liegt der Verbrauch bei 5 mg/Tag bis 75 mg/Tag. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 525 mg (7 x 75 mg) bis 1.190 mg (238 x 5 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<i>Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema und ggf. Glukokortikoide</i>		
Avacopan (Tavneos®)	19.324,65 € Tavneos 10 mg Hartkapseln (540 Stk./Pck.) PZN: 17441955	18.222,54 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 1.100,34 € <sup>b</sup> ]
Rituximab (Ituxredi®)	717,21 € Ituxredi 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk./Pck.) PZN: 19074509  1.777,34 € Ituxredi 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk./Pck.) PZN: 19074515	676,36 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 39,08 € <sup>b</sup> ]  1.677,36 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 98,21 € <sup>b</sup> ]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cyclophosphamid i. v. (Endoxan)	69,60 € Endoxan 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (10 Stk./Pck.) PZN: 00334480  84,44 € Endoxan 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (6 Stk./Pck.) PZN: 06317560  142,80 € Endoxan 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (6 Stk./Pck.) PZN: 06317577	64,60 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 3,23 € <sup>b</sup> ]  73,42 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 9,25 € <sup>b</sup> ]  133,75 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 7,28 € <sup>b</sup> ]
Cyclophosphamid p. o. (Endoxan)	97,29 € Endoxan 50 mg überzogene Tabletten (100 Stk.) PZN: 03141876	62,30 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 33,22 € <sup>b</sup> ]
Glukokortikoide (Prednisolon acis <sup>®</sup> , Prednison GALEN <sup>®</sup> )	PREDNISON acis 5 mg Tabletten PZN: 1998495 (100 Stk.) 16,74 €  PZN: 1998472 (20 Stk.) 12,59 €	14,54 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,43 € <sup>b</sup> ]  10,72 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,10 € <sup>b</sup> ]
	PREDNISON 10 mg GALEN Tabletten PZN: 11518970 (50 Stk.) 16,55 €  PZN: 11518958 (20 Stk.) 13,60 €	14,37 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,41 € <sup>b</sup> ]  11,65 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,18 € <sup>b</sup> ]
	PREDNISON acis 20 mg Tabletten PZN: 2173443 (50 Stk.) 20,91 €  PZN: 2173437 (20 Stk.) 15,41 €  PZN: 2231620 (10 Stk.) 13,52 €	18,38 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,76 € <sup>b</sup> ]  13,32 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,32 € <sup>b</sup> ]  11,58 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,17 € <sup>b</sup> ]
	PREDNISON acis 50 mg Tabletten PZN: 1529139 (10 Stk.) 23,19 €	20,48 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,94 € <sup>b</sup> ]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung eines Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschemas und ggf. Glukokortikoide</i>		
Rituximab (Ituxredi®)	717,21 € Ituxredi 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk./Pck.) PZN: 19074509  1.777,34 € Ituxredi 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk./Pck.) PZN: 19074515	676,36 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 39,08 € <sup>b</sup> ]  1.677,36 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 98,21 € <sup>b</sup> ]
Cyclophosphamid <sup>c</sup> i. v. (Endoxan) <sup>c</sup>	142,80 € Endoxan 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (6 Stk./Pck.) PZN: 06317577	133,75 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 7,28 € <sup>b</sup> ]
Cyclophosphamid p. o. (Endoxan)	97,29 € Endoxan 50 mg überzogene Tabletten (100 Stk.) PZN: 03141876	62,30 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 33,22 € <sup>b</sup> ]
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)	PREDNISON acis 5 mg Tabletten PZN: 1998495 (100 Stk.) 16,74 €  PZN: 1998472 (20 Stk.) 12,59 €	14,54 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,43 € <sup>b</sup> ]  10,72 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,10 € <sup>b</sup> ]
	PREDNISON 10 mg GALEN Tabletten PZN: 11518970 (50 Stk.) 16,55 €  PZN: 11518958 (20 Stk.) 13,60 €	14,37 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,41 € <sup>b</sup> ]  11,65 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,18 € <sup>b</sup> ]
	PREDNISON acis 20 mg Tabletten PZN: 2173443 (50 Stk.) 20,91 €  PZN: 2173437 (20 Stk.) 15,41 €	18,38 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,76 € <sup>b</sup> ]  13,32 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,32 € <sup>b</sup> ]
	PZN: 2231620 (10 Stk.) 13,52 €	11,58 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,17 € <sup>b</sup> ]
	PREDNISON acis 50 mg Tabletten PZN: 1529139 (10 Stk.) 23,19 €	20,48 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,94 € <sup>b</sup> ]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
a: Apothekenrabatt nach Abs. 1 § 130 SGB V (1,77 € pro Packung) b: Herstellerrabatt nach Abs. 1 § 130a SGB V c: Für eine Behandlung gemäß S3-Leitlinie werden neben Endoxan 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zusätzlich folgende Packungen Endoxan benötigt:		
Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>a,b</sup> in Euro
Cyclophosphamid i. v. (Endoxan)	69,60 € Endoxan 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (10 Stk./Pck.) PZN: 00334480	64,60 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 3,23 € <sup>b</sup> ]
	84,44 € Endoxan 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (6 Stk./Pck.) PZN: 06317560	73,42 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 9,25 € <sup>b</sup> ]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (14-16)		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-16 dargestellten Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße und Kosten wurden der Lauer-Taxe entnommen (Abrufdatum: 16.06.2025) (14). Falls mehrere Alternativen zur Auswahl standen, wurde die wirtschaftlichste Packung gewählt. Arzneimittel, die außer Vertrieb sind, Musterpräparate und Importpräparate wurden nicht berücksichtigt.

Folgende Rabatte wurden bei der Bestimmung der Kosten berücksichtigt:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (15)
- Herstellerrabatte nach § 130a SGB V (16)

Apothekenrabatte und Herstellerrabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen. Im Falle von Festbetragsarzneimitteln mit generischem Wettbewerb wurde der Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % auf Basis der Festbeträge berechnet. Für Festbetragsarzneimittel mit Solitärstatus wird der Rabatt gemäß Lauer-Taxe angegeben.

Alle Angaben können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (7).

## Zu bewertendes Arzneimittel

### ***Avacopan in Kombination mit einem Rituximab-Dosierungsschema und ggf. Glukokortikoide***

#### *Avacopan*

Die Kosten für Avacopan berechnen sich aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) abzüglich des Apothekenrabatts von 1,77 € und des Herstellerrabattes für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7 % des Herstellerabgabepreises (HAP).

#### *Rituximab*

Die Kosten für RTX berechnen sich aus dem AVP abzüglich des Apothekenrabatts von 1,77 € und des Herstellerrabattes für wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7 % des HAP.

#### *Glukokortikoide*

Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10 % auf den HAP auf Basis der Festbeträge und zudem ein Apothekenrabatt von 1,77 € berücksichtigt.

### ***Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid-Dosierungsschema (i. v. oder p. o.) und ggf. Glukokortikoide***

#### *Cyclophosphamid*

Die Kosten für CYC 1.000 mg und 200 mg berechnen sich aus dem AVP abzüglich des Apothekenrabatts von 1,77 € und des Herstellerrabattes für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7 % des HAP. Die Kosten für CYC 500 mg berechnen sich aus dem AVP abzüglich des Apothekenrabatts von 1,77 € und des Herstellerrabattes für wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 6 % des HAP und des Herstellerrabattes für patentfreie, wirkstoffgleiche AM von 10 % des HAP.

#### *Glukokortikoide*

Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10 % auf den HAP auf Basis der Festbeträge und zudem ein Apothekenrabatt von 1,77 € berücksichtigt.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Bei der zVT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie unter Berücksichtigung von Immunsuppressiva in Kombination mit GC (8).

***Rituximab und ggf. Glukokortikoide****Rituximab*

Die Kosten für RTX berechnen sich aus dem AVP abzüglich des Apothekenrabatts von 1,77 € und des Herstellerrabattes für wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7 % des HAP.

*Glukokortikoide*

Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10 % auf den HAP auf Basis der Festbeträge und zudem ein Apothekenrabatt von 1,77 € berücksichtigt.

***Cyclophosphamid (i. v. oder p. o.) und ggf. Glukokortikoide****Cyclophosphamid*

Die Kosten für CYC 1.000 mg und 200 mg berechnen sich aus dem AVP abzüglich des Apothekenrabatts von 1,77 € und des Herstellerrabattes für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7 % des HAP. Die Kosten für CYC 500 mg berechnen sich aus dem AVP abzüglich des Apothekenrabatts von 1,77 € und des Herstellerrabattes für wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 6 % des HAP und des Herstellerrabattes für patentfreie, wirkstoffgleiche AM von 10 % des HAP.

*Glukokortikoide*

Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10 % auf den HAP auf Basis der Festbeträge und zudem ein Apothekenrabatt von 1,77 € berücksichtigt.

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

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Avacopan in Kombination mit einem Rituximab-Dosierungsschema und ggf. Glukokortikoide</i>				
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	<u>Nach Beginn der Behandlung:</u> GOT-Spiegel	1	6
		<u>Nach Beginn der Behandlung:</u> GPT-Spiegel	1	6
		<u>Nach Beginn der Behandlung:</u> Bilirubin-Spiegel	1	6
Rituximab (Truxima®)		Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk (Hilfstaxe)	1	4
		<u>Vor Beginn der Behandlung:</u> HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus	1	1
		<u>Vor Beginn der Behandlung:</u> Hepatitis-B Ak-Status	1	1
		<u>Prämedikation:</u> Paracetamol 2 x 500 mg/Tag	1	4
		<u>Prämedikation:</u> Dimetinden 1 mg/kg KG/Tag	1	4
		<u>Prämedikation:</u> Methylprednisolon 100 mg/Tag	1	4
		Keine		
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid-Dosierungsschema (i. v. oder p. o.) und ggf. Glukokortikoide</i>				
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	Nach Beginn der Behandlung: GOT-Spiegel	1	6
		Nach Beginn der Behandlung: GPT-Spiegel	1	6
		Nach Beginn der Behandlung: Bilirubin-Spiegel	1	6
Cyclophosphamid <sup>a</sup> i. v. (Endoxan)  oder  Cyclophosphamid <sup>a</sup> p. o. (Endoxan)		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	4,3 – 6,5
Keine				
Keine				
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		Keine		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung eines Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschemas und ggf. Glukokortikoide</i>				
<i>Rituximab und Glukokortikoide</i>				
Rituximab <sup>b</sup> (Truxima®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk (Hilfstaxe)	1	7°
		Vor Beginn der Behandlung: HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus	1	1
		Vor Beginn der Behandlung: Hepatitis-B Antikörper-Status	1	1
		Prämedikation: Paracetamol 2 x 500 mg/Tag	1	7°

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Glukokortikoide (Prednison acis <sup>®</sup> , Prednison GALEN <sup>®</sup> )		<u>Prämedikation:</u> Dimetinden 1 mg/kg KG/Tag	1	7°
		<u>Prämedikation:</u> Methylprednisolon 100 mg/Tag	1	7°
		Keine		
<i>Cyclophosphamid (i. v. oder p. o.) und Glukokortikoide</i>				
Cyclophosphamid i. v. (Endoxan) oder Cyclophosphamid p. o. (Endoxan)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	12
		Keine		
Rituximab <sup>c</sup> (Truxima <sup>®</sup> )		Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk (Hilfstaxe)	1	3
		<u>Vor Beginn der Behandlung:</u> HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus	1	1
		<u>Vor Beginn der Behandlung:</u> Hepatitis-B Ak-Status	1	1
		<u>Prämedikation:</u> Paracetamol 2 x 500 mg/Tag	1	3
		<u>Prämedikation:</u> Dimetinden 1 mg/kg KG/Tag	1	3
		<u>Prämedikation:</u> Methylprednisolon 100 mg/Tag	1	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Glukokortikoide (Prednison acis <sup>®</sup> , Prednison GALEN <sup>®</sup> )		Keine		
<p>a: Gemäß Fachinformation soll im Anschluss an die Behandlung mit CYC eine Behandlung mit AZA oder MMF erfolgen. Weder AZA noch MMF haben eine Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet. Daher werden sie nicht für die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.</p> <p>b: Gemäß S3-Leitlinie werden die jeweiligen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Form von Prämedikation (Paracetamol, Dimetinden, Methylprednisolon) bzw. sonstige GKV-Leistungen wie die Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk (Hilfstaxe) vor jeder Anwendung durchgeführt. Es werden somit jeweils fünf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Prämedikation (Paracetamol, Dimetinden, Methylprednisolon) bzw. sonstige GKV-Leistungen wie die Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk (Hilfstaxe) notwendig (Remissionsinduktion: viermal; Remissionserhaltung: einmal).</p> <p>c: Gemäß Fachinformation werden die jeweiligen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Form von Prämedikation (Paracetamol, Dimetinden, Methylprednisolon) bzw. sonstige GKV-Leistungen wie die Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk (Hilfstaxe) vor jeder Anwendung durchgeführt. Es werden somit jeweils sieben zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Prämedikation (Paracetamol, Dimetinden, Methylprednisolon) bzw. sonstige GKV-Leistungen wie die Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk (Hilfstaxe) notwendig (Remissionsinduktion: viermal; Remissionserhaltung: dreimal).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1-6, 8, 17, 18)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben zu den zusätzlichen notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-17 sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen (2-6). Ergänzend werden Angaben zu den zusätzlichen notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen gemäß S3-Leitlinien gemacht (1).

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels und unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen und zusätzlich anfallende Kosten wie Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) werden nicht abgebildet.

Alle Angaben können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (7).

**Zu bewertendes Arzneimittel*****Avacopan in Kombination mit einem Rituximab-Dosierungsschema und ggf. Glukokortikoide****Avacopan/Glukokortikoide*

Nach Beginn der Behandlung mit Avacopan müssen in den ersten sechs Monaten der Behandlung mindestens alle vier Wochen die Lebertransaminase- und Gesamtbilirubin-Spiegel überwacht werden. Für Avacopan in Kombination mit einem RTX-Dosierungsschema und ggf. GC fallen für die Behandlung mit GC keine zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (3).

*Rituximab*

Vor Beginn der Behandlung mit RTX soll eine Testung auf das Hepatitis B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Dies sollte mind. den Hepatitis B surface Antigen (HBsAg)-Status und den Hepatitis B core Antibody (HBcAb)-Status beinhalten. Darüber hinaus sollte vor jeder Anwendung von RTX eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) erfolgen. Um die Häufigkeit und den Schweregrad infusionsbedingter Reaktionen zu verringern, sollten Patienten eine i. v. Gabe von 100 mg Methylprednisolon erhalten, die 30 Minuten vor der Infusion von RTX beendet sein muss (2, 5, 6).

***Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid -Dosierungsschema (i. v. oder p. o.) und ggf. Glukokortikoide****Avacopan/Cyclophosphamid/Glukokortikoide*

Nach Beginn der Behandlung mit Avacopan müssen in den ersten sechs Monaten der Behandlung mindestens alle vier Wochen die Lebertransaminase- und Gesamtbilirubin-Spiegel überwacht werden. Für Avacopan in Kombination mit einem RTX-Dosierungsschema und ggf. GC fallen für die Behandlung mit GC keine zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (4-6).

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Bei der zVT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie unter Berücksichtigung von Immunsuppressiva in Kombination mit GC (8). Es werden keine Angaben zu den zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen gemacht, da diese patientenindividuell unterschiedlich sind.

***Rituximab und ggf. Glukokortikoide****Rituximab*

Vor Beginn der Behandlung mit RTX soll eine Testung auf das HBV durchgeführt werden. Dies sollte mind. den HBsAg-Status und den HBcAb-Status beinhalten. Darüber hinaus sollte vor jeder Anwendung von RTX eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) erfolgen. Um die Häufigkeit und den Schweregrad infusionsbedingter Reaktionen zu verringern, sollten Patienten eine i. v. Gabe von 100 mg Methylprednisolon erhalten, die 30 Minuten vor der Infusion von RTX beendet sein muss (2).

*Glukokortikoide*

Für die Behandlung mit GC fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (5, 6).

***Cyclophosphamid (i. v. oder p. o.) und ggf. Glukokortikoide****Cyclophosphamid/Glukokortikoide*

Für CYC-Dosierungsschema und ggf. GC fallen weder für die Behandlung mit CYC noch für die Behandlung mit GC zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (3-6).

*Rituximab*

RTX in Kombination mit GC wird zur Remissionserhaltung nach CYC gegeben. Vor Beginn der Behandlung mit RTX soll eine Testung auf das HBV durchgeführt werden. Dies sollte mind. den HBsAg-Status und den HBcAb-Status beinhalten. Darüber hinaus sollte vor jeder Anwendung von RTX eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) erfolgen. Um die Häufigkeit und den Schweregrad infusionsbedingter Reaktionen zu verringern, sollten Patienten eine i. v. Gabe von 100 mg Methylprednisolon erhalten, die 30 Minuten vor der Infusion von RTX beendet sein muss (2).

*Glukokortikoide*

Für die Behandlung mit GC fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (5, 6).

***Sonstige GKV-Leistungen***

Neben den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden sonstige GKV-Leistungen bei der Berechnung der Therapiekosten berücksichtigt. Für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern sowie für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung fallen Zuschläge in Höhe von 100 € pro applikationsfertiger Einheit an (17, 18).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GOT (GOP 32069)	0,25 €
GPT (GOP 32070)	0,25 €
Bilirubin gesamt (GOP 32058)	0,25 €
Nachweis von HBsAg (GOP 32781)	5,06 €
HbC-Ak (GOP 32614)	5,43 €
Paracetamol 2 x 500 mg/Tag (z. B. PARACETAMOL STADA 10 Stk.) (z. B. PARACETAMOL STADA 20 Stk.)	2,68 € <sup>a</sup> [0,15 € <sup>b</sup> ; 0,13 € <sup>c</sup> ] 3,15 € <sup>a</sup> [0,17 € <sup>b</sup> ; 0,15 € <sup>c</sup> ]
Dimetinden 1 mg/kg KG/Tag (z. B. HISTAKUT)	17,45 € [1,77 € <sup>b</sup> ; 0,83 € <sup>c</sup> ]
Methylprednisolon 100 mg/Tag (z. B. METYPRED 4 mg) (z. B. METYPRED 16 mg) (z. B. METYPRED 40 mg)	11,43 € [1,77 € <sup>b</sup> ; 0,16 € <sup>c</sup> ] 16,29 € [1,77 € <sup>b</sup> ; 0,58 € <sup>c</sup> ] 30,40 € [1,77 € <sup>b</sup> ; 1,79 € <sup>c</sup> ]
<b>Sonstige GKV-Leistungen</b>	
Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk (Hilfstaxe)	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	100,00 €
a: Auf Basis des Festbetrages in Höhe von 2,96 € (10 Stk.) beziehungsweise 3,47 € (20 Stk.) b: Apothekenrabatt nach Abs. 1 § 130 SGB V c: Herstellerrabatt nach Abs. 1 § 130a SGB V Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (14, 17-19)	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-18 aufgeführten Kosten für den Nachweis von HbsAg (GOP 32781), HbC-Antikörper (GOP 32614), GOT (GOP 32069), GPT (GOP 32070) und Bilirubin gesamt (GOP 32058) wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2025) entnommen (19). Die Kosten für die zur Prämedikation angewendeten Arzneimittel entstammen der Lauer-Taxe (Abrufdatum: 16.06.2025) (14) und die Kosten für die sonstigen GKV-Leistungen der Hilfstaxe (17, 18).

Alle Angaben können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (7).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<i>Avacopan in Kombination mit einem Rituximab-Dosierungsschema und ggf. Glukokortikoide</i>			
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	<u>Nach Beginn der Behandlung:</u> GOT-Spiegel	1,50 €
		<u>Nach Beginn der Behandlung:</u> GPT-Spiegel	1,50 €
		<u>Nach Beginn der Behandlung:</u> Bilirubin-Spiegel	1,50 €
Rituximab		Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk (Hilfstaxe)	400,00 €
<u>Vor Beginn der Behandlung:</u> HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus		5,06 €	
<u>Vor Beginn der Behandlung:</u> Hepatitis-B Ak-Status		5,43 €	
<u>Prämedikation:</u> Paracetamol 2 x 500 mg/Tag		2,68 €	
<u>Prämedikation:</u> Dimetinden 1 mg/kg KG/Tag		34,90 €	
<u>Prämedikation:</u> Methylprednisolon 100 mg/Tag		58,12 €	
Glukokortikoide (Prednisolon acis®)		Keine	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid-Dosierungsschema (i. v. oder p. o.) und ggf. Glukokortikoide</i>			
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	<u>Nach Beginn der Behandlung:</u> GOT-Spiegel	1,50 €
		<u>Nach Beginn der Behandlung:</u> GPT-Spiegel	1,50 €
		<u>Nach Beginn der Behandlung:</u> Bilirubin-Spiegel	1,50 €
Cyclophosphamid <sup>a</sup> i. v.		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	430,00 € – 650,00 €
oder			
Cyclophosphamid <sup>a</sup> p. o.		Keine	
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		Keine	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung eines Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschemas und ggf. Glukokortikoide</i>			
<i>Rituximab und Glukokortikoide</i>			
Rituximab <sup>b</sup>	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk (Hilfstaxe)	700,00 €
		<u>Vor Beginn der Behandlung:</u> HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus	5,06 €
		<u>Vor Beginn der Behandlung:</u> Hepatitis-B Ak-Status	5,43 €
		<u>Prämedikation:</u> Paracetamol 2 x 500 mg/Tag	3,15 €
		<u>Prämedikation:</u> Dimetinden 1 mg/kg KG/Tag	52,35 €
		<u>Prämedikation:</u> Methylprednisolon 100 mg/Tag	88,52 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Glukokortikoide (Prednison acis <sup>®</sup> , Prednison GALEN <sup>®</sup> )		Keine	
<i>Cyclophosphamid und Glukokortikoide</i>			
Cyclophosphamid i. v.  oder Cyclophosphamid <sup>a</sup> p. o.	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.200,00 €
Rituximab <sup>b</sup>		Keine	
		Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk (Hilfstaxe)	300,00 €
		<u>Vor Beginn der Behandlung:</u> HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus	5,06 €
		<u>Vor Beginn der Behandlung:</u> Hepatitis-B Ak-Status	5,43 €
		<u>Prämedikation:</u> Paracetamol 2 x 500 mg/Tag	2,68 €
		<u>Prämedikation:</u> Dimetinden 1 mg/kg KG/Tag	34,90 €
Glukokortikoide (Prednison acis <sup>®</sup> , Prednison GALEN <sup>®</sup> )		Keine	
<p>a: Gemäß Fachinformation soll im Anschluss an die Behandlung mit CYC eine Behandlung mit AZA oder MMF erfolgen. Weder AZA noch MMF haben eine Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet. Daher werden sie nicht für die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.</p> <p>b: Bei Berücksichtigung der jeweiligen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Prämedikation) gemäß S3-Leitlinie fallen 2,68 € für Paracetamol, 34,90 € für Dimetinden und 58,12 € für Methylprednisolon an. Bei Berücksichtigung der sonstigen GKV-Leistungen (Herstellung parenteraler Lösungen mit mAk (Hilfstaxe)) fallen gemäß S3-Leitlinie Kosten in Höhe von 500,00 € an.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (7, 14, 17-19)</p>			







Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<i>Avacopan in Kombination mit einem Rituximab-Dosierungsschema und ggf. Glukokortikoide</i>					
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Ziel-population)	73.902,52 €	4,50 €	Nicht zutreffend.	73.907,02 €
Rituximab (Ituxredi)		10.767,6 €	106,19 €	400,00 €	11.273,79 €
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		121,82 € – 136,46 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	121,82 € – 136,46 €
<b>Summe: 85.302,63 € – 85.317,27 €</b>					
<i>Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid-Dosierungsschema (i. v.) und ggf. Glukokortikoide</i>					
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Ziel-population)	73.902,52 €	4,50 €	Nicht zutreffend.	73.907,02 €
Cyclophosphamid <sup>a</sup> i. v. (Endoxan)		198,35 € bis 293,68 €	Nicht zutreffend.	430,00 € bis 650,00 €	628,35 € – 943,68 €
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		121,82 € – 136,46 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	121,82 € – 136,46 €
<b>Summe: 74.657,19 € – 74.987,16 €</b>					
<i>Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid-Dosierungsschema (p. o.) und ggf. Glukokortikoide</i>					
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Ziel-population)	73.902,52 €	4,50 €	Nicht zutreffend.	73.907,02 €
Cyclophosphamid <sup>a</sup> p. o. (Endoxan)		186,90 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	186,90 €
Glukokortikoide (Prednison acis®, Prednison GALEN®)		121,82 € – 136,46 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	121,82 € – 136,46 €
<b>Summe: 74.215,74 € – 74.230,38 €</b>					

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung eines Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschemas und ggf. Glukokortikoide</i>					
<i>Rituximab und Glukokortikoide</i>					
Rituximab (Ituxredi)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	15.799,68 €	154,51 €	700,00 €	16.654,19 €
Glukokortikoide (Prednison acis <sup>®</sup> , Prednison GALEN <sup>®</sup> )		121,82 € – 136,46 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	121,82 € – 136,46 €
<b>Summe: 16.776,01 € – 16.790,55 €<sup>b</sup></b>					
<i>Cyclophosphamid (i. v.) und Glukokortikoide</i>					
Cyclophosphamid i. v. (Endoxan)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	267,50 € – 535,00€	Nicht zutreffend.	1.200,00 €	1.467,50 € – 1.735,00 € <sup>c</sup>
Rituximab (Ituxredi)		5.032,08 €	106,19 €	300,00 €	5.438,27 €
Glukokortikoide (Prednison acis <sup>®</sup> , Prednison GALEN <sup>®</sup> )		121,82 € – 136,46 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	121,82 € – 136,46 €
<b>Summe: 7.027,59 € – 7.309,73 €<sup>c</sup></b>					
<i>Cyclophosphamid (p. o.) und Glukokortikoide</i>					
Cyclophosphamid <sup>a</sup> p. o. (Endoxan)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (Zielpopulation)	682,19 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	682,19 €
Rituximab (Ituxredi)		5.032,08 €	106,19 €	300,00 €	5.438,27 €
Glukokortikoide (Prednison acis <sup>®</sup> , Prednison GALEN <sup>®</sup> )		121,82 € – 136,46 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	121,82 € – 136,46 €
<b>Summe: 6.242,28 € – 6.256,92 €</b>					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: 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.</p> <p>b: Bei Verabreichung von RTX zur Remissionserhaltung gemäß Leitlinien kommt es zu Kosten von 1.883,55 €. Insgesamt ergeben sich Kosten von 13.172,97 – 13.187,61 €.</p> <p>c: Bei Verabreichung der Therapie von CYC zur Remissionsinduktion gemäß Leitlinien kommt es zu Kosten von 628,35 € – 943,68 €. Insgesamt ergeben sich Kosten von 5.438,27 – 5.574,73 €.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (7)</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Avacopan, d. h. in der Population der erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA ist in Abschnitt 3.2.4 mit 2.949 [2.654 – 3.244] Patienten in Deutschland und 2.586 [2.328 – 2.845] Patienten in der GKV angegeben.

#### Versorgungskontext

Mit der Zulassung im Jahr 2022 ergänzt Avacopan die Liste der zugelassenen Wirkstoffe und steht somit seither als Arzneimittel zur Verfügung, das für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA als Alternative zu den mit zahlreichen Nebenwirkungen und toxischen Effekten verbundenen GC, eingesetzt werden kann. Mit der pivotalen, zulassungsrelevanten Phase III Studie ADVOCATE konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan gezeigt werden (20). Die Zulassung durch die EMA im Jahr 2022 erkennt den medizinischen Nutzen von Avacopan an und der G-BA hat einen **geringen Zusatznutzen** im ersten Nutzenbewertungsverfahren bestätigt (21, 22). Dieser beruht auf einer vergleichbaren Remissionsrate nach 26 Wochen und einer signifikant höheren Rate anhaltender Remissionen nach 52 Wochen, verbunden mit signifikant weniger GC-assoziierten Nebenwirkungen (23).

Unter Berücksichtigung von Therapieempfehlungen der krankheitsspezifischen und zum damaligen Zeitpunkt gültigen Leitlinien (24-26) hat der G-BA im Beratungsgespräch aus dem Jahr 2020 eine Unterteilung der jugendlichen und erwachsenen Patienten mit GPA oder MPA **ohne** bzw. **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen vorgenommen. Auch die aktuelle S3-Leitlinie der DGRh (2024) sowie die EULAR-Leitlinie (2022) und die KDIGO-Leitlinie (2024) nehmen diese Unterscheidung zwischen Patienten **ohne** und **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen vor (1, 13, 27).

Alle relevanten aktuellen Leitlinien nennen neben Avacopan dabei folgende Wirkstoffe für die Behandlung von Patienten **mit** organ- und lebensbedrohenden Manifestationen: RTX oder CYC jeweils in Kombination mit GC sowie AZA und MTX jeweils in Kombination mit GC. Dabei gibt es eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und den von der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln.

CYC ist nur für die Behandlung der schweren progredienten GPA, nicht aber für die Behandlung der MPA zugelassen (4). AZA und MTX haben keine Zulassung für die Behandlung einer AAV (28, 29).

Die Effektivität von RTX wurde in randomisierten Studien gezeigt (RAVE, RITUXVAS) und führte im Jahr 2013 zur Zulassung für die Remissionsinduktion bei schwerer aktiver GPA und MPA (23). Erst im Jahr 2019, also zwei Jahre nach Beginn der ADVOCATE Studie, erfolgte die Zulassung von RTX für die Therapie zur Remissionserhaltung bei der GPA und MPA. Eine Berücksichtigung von RTX für die Remissionserhaltung wäre somit in der 2017 initiierten ADVOCATE Studie zum damaligen Zeitpunkt nicht zulassungs-, leitlinien- bzw. fachinformationskonform gewesen.

Die Ergebnisse einer in 2024 veröffentlichten retrospektiven RWE (Real World Evidence) Beobachtungsstudie (30 Patienten mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 41 Wochen) zeigen, dass im Vergleich zum RTX-Behandlungsarm der ADVOCATE Studie alle Patienten eine Erhaltungstherapie mit RTX erhielten. Die Daten dieser RWE Studie deuten darauf hin, dass Avacopan in Kombination mit einer Erhaltungstherapie sowohl sicher als auch wirksam ist und dass der Einsatz von Avacopan in der Praxis nicht zu einem Verzicht auf die Erhaltungstherapie führt (30).

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie der DGRh (2024) sowie nach einem Update der EULAR- und der KDIGO-Leitlinie wird Avacopan erstmals als Alternative zum Einsatz von GC empfohlen, mit dem Ziel, die Exposition gegenüber GC deutlich zu verringern (1, 13, 27). Mit Avacopan kann die benötigte GC-Dosis signifikant reduziert oder patientenindividuell gänzlich weggelassen werden. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der toxischen Effekte der GC (siehe Abschnitt 3.2), die für die Patienten sehr belastend sein können und deren Lebensqualität erheblich negativ beeinflussen, ist dies als ein relevanter Vorteil für Avacopan zu betrachten (vgl. Modul 4).

### *Glukokortikoide*

Da die schwere aktive Form der GPA und MPA einen akuten organ- und lebensbedrohenden Zustand im Verlauf einer chronischen Erkrankung darstellt, ist das Therapieziel eine möglichst vollständige Reduktion der AAV-Symptomatik (Remission). Aus Mangel an alternativen Therapiemöglichkeiten wurden GC bisher nicht nur zur Remissionsinduktion, sondern auch langfristig, in geringer Dosierung, zur Remissionserhaltung eingesetzt (1, 31). Die Verträglichkeit von GC hängt dabei von der eingesetzten Dosis, der Therapiedauer und damit von der kumulativen Gesamtdosis ab. Von einer langfristigen Behandlung mit hochdosierten GC wird allerdings aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils, bedingt durch ihre Ähnlichkeit zu körpereigenen GC, abgeraten (32).

Insbesondere bei Überschreiten der Cushing-Schwelle (5 bzw. 7,5 mg Prednison-äquivalent/Tag) treten eine Reihe von Nebenwirkungen auf, die als Cushing-Syndrom zusammengefasst werden können (33, 34). Die Dosis der in der AAV-Therapie eingesetzten GC sollte daher so schnell wie medizinisch vertretbar, unter die Cushing-Schwelle gesenkt werden, wenn möglich drei Monate nach Therapiebeginn (24, 35).

Bereits im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Avacopan haben sich klinische Experten klar positioniert und die Möglichkeit begrüßt, mit Avacopan die benötigte GC-Dosis drastisch reduzieren oder gänzlich wegzulassen zu können. Sie haben deutlich die kumulative Toxizität der GC herausgestellt und betont, wie wichtig es für die Patienten ist, die GC-Dosis auf möglichst 0 mg/Tag zu reduzieren (22). Die Vorteile für Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, konnten in der ADVOCATE Studie gezeigt werden. So war die kumulative GC-Dosis in einem Zeitraum von einem Jahr im Avacopan-Behandlungsarm um ca. 2.171,4 mg geringer als im Prednison-Behandlungsarm. Dies spiegelt sich in einer Abnahme der GC-induzierten Toxizität in Woche 26 wider, die anhand des GTI gemessen wurde, der sich aus dem kumulativen Verschlechterungsscore (CWS) und dem aggregierten Verbesserungsscore (AIS) zusammensetzt (36). Der GTI-CWS bewertet die kumulative GC-Toxizität, unabhängig davon ob die Toxizität dauerhaft oder vorübergehend ist. Neu auftretende Toxizitäten werden hinzugefügt, aber Toxizitäten, die während der Nachbeobachtung verschwinden, werden nicht ausgeschlossen. Bei Patienten mit AAV, bei denen zu Beginn eine gewisse GC-Toxizität zu erwarten ist, wird mit dem GTI-AIS untersucht, ob die neue Therapie die GC-Toxizität im Laufe der Zeit wirksam reduziert (20). In der ADVOCATE Studie zeigte sich sowohl beim GTI-CWS und als auch beim GTI-AIS ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Avacopan (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1). 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, welcher seit 2022 erfolgreich für die Behandlung von Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA eingesetzt wird, profitieren können (13).

Weiterhin zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit für Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, hinsichtlich des Anteils der Studienteilnehmer mit einer GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle von  $\leq 5$  mg/Tag bzw.  $\leq 7,5$  mg/Tag zu Woche 26. Die Reduktion der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle korreliert direkt mit der Vermeidung GC-induzierter Nebenwirkungen. Diese positiven Ergebnisse spiegeln sich in der Vermeidung von GC-bedingten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit dem Cushing-Syndrom stehen, wider. In der ADVOCATE Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten 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 im GC-bedingte Nebenwirkungen gelten, beobachtet werden (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1).

Die Ergebnisse der 2024 veröffentlichten Beobachtungsstudie zeigen ebenfalls, dass Avacopan die kumulative Prednison-Dosis im Vergleich zum PEXIVAS-Schema (Arm mit reduzierter GC-Dosis) reduzieren konnte. In dieser Studie erreichten 87,5 % der Patienten nach sechs Monaten eine Remission und 91 % der Patienten eine anhaltende Remission nach zwölf Monaten. Patienten mit einer eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Patienten mit einer diffusen alveolären Hämorrhagie (DAH) erreichten vergleichbare Remissionsraten (30).

### *Morbidität*

Die AAV, die durch eine Autoimmunreaktion hervorgerufen wird und sich durch eine systemische Entzündungsreaktion auszeichnet, betrifft neben anderen Organen oftmals die Niere (37), wobei die Vaskulitis der Niere eine schwere Manifestation der AAV bei GPA und MPA darstellt (38).

Da die Ablagerungen der neutrophilen Granulozyten in den Glomeruli der Nieren kaum abgebaut werden können, sind die Nierenschädigungen in den meisten Fällen irreversibel (39, 40).

Eine Nierenbeteiligung sollte aufgrund der geringen Regenerationsfähigkeit der Nieren frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden, da eine versäumte oder verzögerte Diagnose lebensbedrohlich sein kann (41, 42).

Die Ergebnisse aus der in 2024 publizierte Beobachtungsstudie zeigen einen positiven Einfluss von Avacopan auf die Nierenfunktion. In der Gesamtkohorte stieg die mittlere eGFR von 37 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf 51 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> über zwölf Monate an.

Sogar Patienten mit einer initialen eGFR von  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (entspricht CKD-Stadium 5) zeigten erhebliche Verbesserungen der eGFR von 8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis 35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (30). Der positive Einfluss auf die Nierenfunktion kann als klinisch relevanter Vorteil für Avacopan gewertet werden. Eine Verschlechterung des CKD-Stadiums hin zum CKD-Stadium 4 oder 5 und damit die drohende Notwendigkeit einer Dialyse als Nierenersatztherapie kann durch Avacopan verhindert bzw. deutlich verzögert werden und ist somit als positiv für den Patienten zu werten.

Des Weiteren wird angenommen, dass die Patientengruppe mit aktiver Glomerulonephritis und schnell abnehmender Nierenfunktion besonders von der Behandlung mit Avacopan profitieren (13, 43). Auch in der ADVOCATE Studie zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit für Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, hinsichtlich der Verbesserung der eGFR um mind. 40 % bzw. hinsichtlich der relevanten Verbesserung des CKD-Stadiums zu Woche 26. Langfristig besteht durch den Einsatz von GC zudem die Gefahr einer lebensbedrohenden und akuten Nebenniereninsuffizienz. Bei längerer Anwendung kommt es zusätzlich zur Atrophie der Nebennierenrinde (33) (Abschnitt 3.2).

Zudem konnte in der ADVOCATE Studie eine Nicht-Unterlegenheit für Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, hinsichtlich der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes (gemessen anhand der EQ-5D VAS) beobachtet werden.

Darüber hinaus traten in der ADVOCATE Studie im Vergleich zum Prednison-Behandlungsarm signifikant weniger Hospitalisierungen bei Studienteilnehmern im Avacopan-Behandlungsarm auf. Zudem waren die Zeit bis zur Hospitalisierung sowie auch die Anzahl der Tage mit einer Hospitalisierung im Avacopan-Behandlungsarm geringer als im Prednison-Behandlungsarm (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1).

### *Lebensqualität*

Per se geht das Auftreten der AAV als organ- und lebensbedrohende Erkrankung, die häufig progredient verläuft (44), mit einer erheblichen Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten und Lebensqualität des Patienten einher und kann zudem eine Hospitalisierung des Patienten erforderlich machen (45).

CKD-Patienten, wozu auch AAV-Patienten mit Nierenbeteiligung gehören können, berichten generell häufig über eine verminderte Lebensqualität. Dabei kann die CKD selbst die Lebensqualität in vielerlei Hinsicht negativ beeinflussen: allein die Diagnose löst Angst aus, aber auch Begleiterkrankungen der CKD wie Hypertonie, Knochenschmerzen, periphere Neuropathie, Juckreiz oder Schlafstörungen sowie die Nebenwirkungen der Medikamente wirken sich vielfach negativ auf das Wohlbefinden aus (46). Patienten mit einer fortgeschrittenen CKD schätzen ihre Lebensqualität gleichbedeutend mit der einer terminalen Krebserkrankung ein (47).

In der ADVOCATE Studie konnten signifikante Vorteile für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des SF-36) beobachtet werden (48). Die ADVOCATE Studie war die erste randomisierte, doppelblind kontrollierte, double-dummy Studie, die statistisch signifikante Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36, zwischen dem aktiven Wirkstoff Avacopan und der SoC-Behandlung aufzeigen konnte (48). Für den SF-36 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Avacopan gegenüber einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit einer SoC-Behandlung, hinsichtlich der körperlichen Gesundheit (PCS) sowie hinsichtlich der Verschlechterung der mentalen Gesundheit MCS  $\geq 9,6$  Punkte zu Woche 26.

Aufgrund des zunehmend chronischen Verlaufs der AAV steigt auch das kardiovaskuläre Risiko, das insbesondere durch die GC-Therapie erhöht wird (49). Auch die Inzidenz von Malignomen ist bei AAV erhöht und wird durch die Wahl der immunsuppressiven Therapie maßgeblich beeinflusst (23). Gerade bei einer länger andauernden Therapie mit GC ist das Risiko für Infektionen oder sogar schwerwiegenden Infektionen erhöht (50, 51).

### *Kontraindikationen*

Gemäß Fachinformation muss die Gabe von Avacopan bei Patienten mit Anzeichen einer Lebererkrankung, eine Erhöhung von AST, ALT, ALP oder Gesamtbilirubin (mind. 3-fache des ULN) vermieden werden (3).

Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Avacopan bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert (3). Sonstige Bestandteile sind:

- Kapselinhalt: Macrogolglycerolhydroxystearat (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.), Macrogol 4000
- Kapselhülle: Gelatine, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172), Titandioxid (E 171), Polysorbat 80
- Drucktinte: Eisen(II, III)-oxid (E 172), Schellack, Kaliumhydroxid

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor. Aus diesem Grund können keine Schätzungen über die Verminderung der Größe der Zielpopulation vorgenommen werden.

### *Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich*

Avacopan kann sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich angewendet werden. Patienten im Anwendungsgebiet von Avacopan leiden an einer schweren aktiven Form der GPA oder MPA. Diese stellt eine akute organ- und lebensbedrohende Erkrankung dar (44), die zudem eine Hospitalisierung des Patienten erforderlich machen kann (45). Folglich wird das Krankheitsbild initial im stationären Versorgungsbereich behandelt. Nach Stabilisierung können die Patienten ambulant weiterbehandelt werden.

### **Fazit zum Versorgungskontext**

Mit Avacopan steht seit Zulassung für die Population der erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA ein wirksames und sicheres Arzneimittel zur Verfügung, das sektorenübergreifend und interdisziplinär angewandt werden kann.

Aufgrund der beschriebenen Vorteile sowie der Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan in der Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA ist mittelfristig von einer relevanten, jedoch nicht eindeutig quantifizierbaren Marktdurchdringung auszugehen. Dies wird durch die Überschreitung der Umsatzschwelle von 30 Mio. € innerhalb von zwölf Kalendermonaten bestärkt.

Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Avacopan in Frage kommen, unterhalb der Anzahl der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Zielpopulation liegen wird. Gründe hierfür können Kontraindikationen für die Behandlung mit Avacopan oder eine Kontraindikation für die beiden Kombinationspartner RTX und CYC sein.

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

Die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten wurden für alle potenziellen erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA berechnet. Wie im Abschnitt 3.3.6 dargestellt wurde, ist im Versorgungsalltag davon auszugehen, dass die Anzahl der mit Avacopan behandelten erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA unterhalb der angegebenen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation liegt (Abschnitt 3.2.4).

Eine Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation stellt demnach eine Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV dar. Wie bereits beschrieben ist eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Avacopan zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

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

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Dosierung und zum Verbrauch von Avacopan und seinen Kombinationspartnern RTX und CYC in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurden den Fachinformationen bzw. der S3-Leitlinie entnommen (2, 3, 13). Für die Berechnung von KOF- bzw. KG-abhängigen Verbräuchen wurden die Daten des Mikrozensus 2021 herangezogen (9).

Die Pflichtrabatte zur Berechnung der Arzneimittelkosten und der Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.4 wurden der Lauer-Taxe entnommen (Abrufdatum: 16.06.2025) (14). Die Angaben zu zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen bzw. der S3-Leitlinien entnommen (2-6, 8, 13). Die Kosten zu zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog (Stand: 23.04.2025), der Lauer-Taxe (Abrufdatum: 16.06.2025) und der Hilfstaxe entnommen (14, 17-19).

Die im Abschnitt 3.3.6 dargestellten Informationen zum Versorgungskontext wurden verschiedenen Publikationen (30, 39, 40) und der Fachinformation zu Avacopan entnommen (3).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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.
2. Reddy Holding GmbH. *"Fachinformation Ituxredi 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024)"*. 2024.
3. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation Tavneos 10 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025)"*. 2025.
4. Baxter Deutschland GmbH. *"Fachinformation Endoxan (Stand: April 2024)"*. 2024.
5. acis Arzneimittel GmbH. *"Fachinformation Prednison acis (Stand: März 2022)"*. 2022.
6. GALENpharma GmbH. *"Fachinformation Prednison 10 mg GALEN® Tabletten (Stand: März 2021)"*. 2021.
7. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Modul 3A - Kostenberechnung"*. 2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2020-B-217) - Avacopan zur Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) "*. 2020.
9. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>].
10. Du Bois D, Du Bois EF. *"A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916"*. Nutrition. 1989;5 (5):303-311.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid) vom 4. August 2022"*. 2022.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid) (Therapiekosten)"*. 2022.
13. 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.
14. LAUER-FISCHER GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online (Abrufdatum: 16.06.2025) 2025 [Available from: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>].
15. Bundesministerium für Justiz (BMJ). *"Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 130 Rabatt"*. 2025.
16. Bundesministerium für Justiz (BMJ). *"Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer"*. 2025.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten)"*. 2022.
18. Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und Deutscher Apothekerverband (DAV). *"Hilfstaxe" (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen): Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen (Änderungsfassung mit Stand 01.03.2022)"*. 2022.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *"Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2025)"*. 2025.
20. 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.

21. 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.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid)"*. 2022.
23. Schönermarck U, Vielhauer V. *"Strategien zur effektiven und nebenwirkungsarmen Therapie ANCA-assoziiierter Vaskulitiden"*. Der Nephrologe. 2021;16 (6):360-371.
24. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. *"EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis"*. Ann Rheum Dis. 2016;75 (9):1583-1594.
25. de Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. *"European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative"*. Rheumatology (Oxford). 2019;58 (4):656-671.
26. McGeoch L, Twilt M, Famorca L, Bakowsky V, Barra L, Benseler SM, et al. *"CanVasc Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides"*. J Rheumatol. 2016;43 (1):97-120.
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. *"KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis"*. Kidney International. 2024;105 (3S):S71-S116.
28. Aspen Pharma Trading Limited. *"Fachinformation Imurek (Stand: Februar 2025)"*. 2025.
29. Pfizer Pharma GmbH. *"Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten 2,5 mg, 10 mg (Stand: September 2024)"*. 2024.
30. Zimmermann J, Sonnemann J, Wolfram JJ, Schönermarck U, Vielhauer V, Bieringer M, et al. *"Avacopan in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies-Associated Vasculitis in a Real-World Setting"*. Kidney Int Rep. 2024;9 (9):2803–2808.
31. Schirmer JH, Moosig F. *"[SI guidelines on diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]"*. Z Rheumatol. 2017;76 (Suppl 3):75-76.
32. Hellmich B. *"[Current guidelines on ANCA-associated vasculitides : Common features and differences]"*. Z Rheumatol. 2017;76 (2):133-142.
33. Steinfeldt HJ, Oetjen E. Kapitel 29 Nebennierenhormone. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage ed2009.

34. Savas M, Mehta S, Agrawal N, van Rossum EFC, Feelders RA. *"Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome"*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2022;107 (11):3162-3174.
35. Yates M, Watts R, Bajema I, Cid M, Crestani B, Hauser T, et al. *"Validation of the EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis by disease content experts"*. RMD Open. 2017;3 (1):e000449.
36. 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.
37. 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.
38. Jennette JC, Falk RJ. *"Small-vessel vasculitis"*. N Engl J Med. 1997;337 (21):1512-1523.
39. Anguiano L, Kain R, Anders HJ. *"The glomerular crescent: triggers, evolution, resolution, and implications for therapy"*. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2020;29 (3):302-309.
40. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. *"Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis"*. Kidney Dis (Basel). 2015;1 (4):205-215.
41. Kronbichler A, Jayne DRW. *"ANCA Renal Risk Score: is prediction of end-stage renal disease at baseline possible?"*. Kidney International. 2018;94 (6):1045-1047.
42. Villacorta J, Diaz-Crespo F, Guerrero C, Acevedo M, Caverio T, Fernandez-Juarez G. *"Long-term validation of the renal risk score for vasculitis in a Southern European population"*. Clin Kidney J. 2021;14 (1):220-225.
43. Nguyen ID, Sinnathamby ES, Mason J, Urban B, Neuchat EE, Wenger DM, et al. *"Avacopan, a Novel Competitive C5a Receptor Antagonist, for Severe Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis"*. Clin Drug Investig. 2023;43 (8):595-603.
44. 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.
45. 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.
46. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. *"Chronic Kidney Disease"*. Lancet. 2017;389 (10075):1238-1252.
47. Morton RL, Webster AC. *"Quality of life in chronic kidney disease"*. Arici M, ed Management of chronic kidney disease: a clinician's guide. 2014.

48. Strand V, Jayne DRW, Horomanski A, Yue H, Bekker P, Merkel PA, et al. *"The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial"*. *Lancet Rheumatol.* 2023;5 (8):e451-e460.
49. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. *"Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials"*. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 (1):177-184.
50. Waki D, Nishimura K, Tokumasu H, Kadoba K, Mukoyama H, Saito R, et al. *"Initial high-dose corticosteroids and renal impairment are risk factors for early severe infections in elderly patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: A retrospective observational study"*. *Medicine (Baltimore).* 2020;99 (8):e19173.
51. Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, Salama AD, Szpirt WM, Basu N, et al. *"Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study"*. *BMC Nephrol.* 2019;20 (1):58.

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

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

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

Die nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung von Avacopan wurden der Fachinformation entnommen (1).

#### **Anwendungsgebiete**

Avacopan ist in Kombination mit einem RTX- oder CYC-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

In der Fachinformation von Avacopan sind keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik aufgeführt.

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte und des weiteren medizinischen Personals**

Die Behandlung sollte durch Ärzte mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von GPA oder MPA eingeleitet und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

##### ***Dosierung***

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 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.

Angaben zur Dosierung, gleichzeitigen Behandlung mit GC und Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Kombinationen sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 der Fachinformation zu finden.

### ***Ausgelassene Dosen***

Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat, ist die ausgelassene Dosis so bald wie möglich einzunehmen, es sei denn, die nächste planmäßige Einnahme ist innerhalb von drei Stunden vorgesehen. Ist die nächste Dosis innerhalb von drei Stunden fällig, darf die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen werden.

### ***Dosismanagement***

Die Behandlung muss klinisch neu beurteilt und vorübergehend unterbrochen werden, wenn:

- ALT oder AST > 3 x ULN

Die Behandlung mit Avacopan muss vorübergehend unterbrochen werden, wenn:

- ALT oder AST > 5 x ULN,
- der Patient eine Leukopenie (Leukozytenzahl < 2 x 10<sup>9</sup>/l), Neutropenie (Neutrophile < 1 x 10<sup>9</sup>/l) oder Lymphopenie (Lymphozyten < 0,2 x 10<sup>9</sup>/l) entwickelt,
- der Patient eine aktive, schwerwiegende Infektion hat (d. h., wenn eine stationäre Aufnahme oder eine längere Hospitalisierung erforderlich ist).

Die Behandlung kann wiederaufgenommen werden:

- Nach Normalisierung der Werte und auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

Wird die Behandlung wiederaufgenommen, sind die Lebertransaminase- und Gesamtbilirubin-Spiegel engmaschig zu überwachen.

Ein dauerhafter Behandlungsabbruch ist in Erwägung zu ziehen, wenn:

- ALT oder AST > 8 x ULN,
- ALT oder AST länger als zwei Wochen > 5 x ULN,
- ALT oder AST > 3 x ULN und Gesamtbilirubin > 2 x ULN oder > 1,5 International Normalized Ratio (INR),
- ALT oder AST > 3 x ULN mit Auftreten von Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Druckschmerzen im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %),
- Ein Zusammenhang zwischen Avacopan und einer Leberfunktionsstörung ist erwiesen.

### ***Spezielle Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Avacopan wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Daher wird die Anwendung bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung basierend auf der Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

#### *Schwerwiegende Erkrankung, manifestiert als alveoläre Blutung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan bei Jugendlichen (zwölf 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 zwölf Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### ***Art der Anwendung***

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen vorgesehen.

Die Hartkapseln sind im Ganzen mit Wasser zu einer Mahlzeit einzunehmen und dürfen nicht zerdrückt, gekaut oder geöffnet werden.

Patienten, die mit Avacopan behandelt werden, müssen Grapefruit und Grapefruitsaft meiden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### ***Gegenanzeigen***

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sollte keine Behandlung mit Avacopan erfolgen.

## **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 Einzelfällen mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***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 Grunderkrankung des Patienten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Behandlung mit Avacopan darf nicht eingeleitet werden, wenn die Leukozytenzahl  $< 3,5 \times 10^9/l$ , die Neutrophilenzahl  $< 1,5 \times 10^9/l$  oder die Lymphozytenzahl  $< 0,5 \times 10^9/l$  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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten müssen auf schwerwiegende Infektionen untersucht werden.

Avacopan wurde nicht bei Patienten mit Hepatitis B, Hepatitis C oder Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) untersucht. Patienten müssen ihren Arzt vor und während der Behandlung informieren, wenn bei ihnen eine Tuberkulose, Hepatitis B, Hepatitis C oder eine HIV-Infektion diagnostiziert wurde. Bei der Behandlung von Patienten mit Tuberkulose, Hepatitis B, Hepatitis C oder einer HIV-Infektion in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Avacopan vermindert nicht die Bildung des MAC (C5b-9) oder des terminalen Komplement-Komplexes (Terminal Complement Complex, TCC). Während des klinischen Programms mit Avacopan wurden keine Fälle von *Neisseria meningitidis* beobachtet. Patienten, die aufgrund einer ANCA-assoziierten Vaskulitis behandelt werden, sind gemäß der gängigen Standardpraxis auf klinische Anzeichen und Symptome von *Neisseria*-Infektionen zu überwachen.

### ***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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten müssen ihren Arzt informieren, wenn Symptome auftreten, wie Schwellung von Gesicht, Lippen oder Zunge, Engegefühl im Hals oder Schwierigkeiten beim Atmen.

Bei Vorliegen eines Angioödems muss Avacopan abgesetzt werden.

### ***Wechselwirkung mit starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Induktoren***

Die gleichzeitige Anwendung von starken Induktoren des Enzyms CYP3A4 (z. B. Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) mit Avacopan ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). 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 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Herzerkrankungen berichtet. Ein auf einer Kombination mit CYC basierendes Behandlungsschema, gefolgt von Azathioprin, kann im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit RTX zu einem erhöhten Risiko für Herzerkrankungen führen.

### ***Maligne Erkrankungen***

Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Aktuell liegen nur begrenzte klinische Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### ***Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)***

Dieses Arzneimittel enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.). Dieses kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

#### ***Wirkung starker CYP3A4-Induktoren auf Avacopan***

Die gleichzeitige Verabreichung von Avacopan mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Enzyminduktor, führte zu einer Abnahme der Fläche-unter-der-Konzentrationszeit-Kurve (Area under the curve, AUC) und der maximalen Plasmakonzentration (maximum plasma concentration,  $C_{max}$ ) von Avacopan um ca. 93 % bzw. 79 %. Da diese Wechselwirkung die Wirksamkeit von Avacopan herabsetzen kann, ist die Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) zusammen mit Avacopan zu vermeiden. Patienten, bei denen eine langfristige 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, muss der Patient engmaschig auf das erneute Auftreten der Krankheitsaktivität überwacht werden.

#### ***Wirkung mäßiger CYP3A4-Induktoren auf Avacopan***

Bei der Anwendung mäßiger CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin und Modafinil) als Begleittherapie zu Avacopan ist Vorsicht geboten, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Avacopan-Behandlung ist sorgfältig abzuwägen.

***Wirkung starker CYP3A4-Inhibitoren auf Avacopan***

Die gleichzeitige Anwendung von Avacopan mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, führte zu einer Erhöhung der AUC und der  $C_{max}$  von Avacopan um ca. das 2,2-Fache bzw. 1,9-Fache. Daher ist bei der Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Conivaptan, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Mibefradil, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin und Voriconazol) bei Patienten, die mit Avacopan behandelt werden, Vorsicht geboten. Patienten müssen auf das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen aufgrund der erhöhten Avacopan-Exposition überwacht werden.

Grapefruit und Grapefruitsaft können die Konzentration von Avacopan erhöhen und sind daher von Patienten, die mit Avacopan behandelt werden, zu vermeiden.

***Wirkung von Avacopan auf andere Arzneimittel***

Avacopan ist in vivo ein schwacher CYP3A4-Inhibitor und kann die Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, die CYP3A4-Substrate mit enger therapeutischer Breite sind (z. B. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Sirolimus und Tacrolimus), erhöhen. Patienten müssen gemäß den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel behandelt werden. Dosisreduktionen oder Überwachung auf unerwünschte Ereignisse können erforderlich sein.

In einer klinischen Studie erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Avacopan und Simvastatin, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, die systemische Gesamtexposition (AUC) zu Simvastatin um das 3,5-Fache und die  $C_{max}$  um das 3,2-Fache. Informationen zu angemessenen Dosisanpassungen finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Simvastatin.

***Wirkung von Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.) auf empfindliche P-Glykoprotein (P-glycoproteine, P-gp)-Substrate***

Eine klinisch relevante Wirkung des sonstigen Bestandteils Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.) auf empfindliche P-gp-Substrate mit relativ geringer Bioverfügbarkeit (z. B. Dabigatranetexilat) kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Anwendung von P-gp-Substraten mit geringer Bioverfügbarkeit bei mit Avacopan behandelten Patienten ist Vorsicht geboten.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Frauen im gebärfähigen Alter/Schwangerschaft***

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Avacopan bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation)

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

**Stillzeit**

Avacopan wurde nicht in der Muttermilch säugender Tiere gemessen. Es fand sich jedoch im Plasma der gesäugten Nachkommen, ohne offensichtliche Wirkungen auf die Jungtiere (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Avacopan verzichtet werden soll/die Behandlung mit Avacopan zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

**Fertilität**

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Avacopan auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität bei männlichen oder weiblichen Tieren (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Avacopan hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**Überdosierung**

Avacopan wurde an gesunden Probanden in einer maximalen Tagesgesamtdosis von 200 mg (zweimal täglich 100 mg) über einen Zeitraum von sieben Tagen untersucht, ohne dass Anzeichen für dosislimitierende Toxizitäten auftraten. Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung sowie unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

**Dauer der Haltbarkeit**

Drei Jahre

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

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

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben wurden aus Anhang II B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und Anhang II C (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation von Avacopan entnommen (2).

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

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

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

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

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing-authorisation holders, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die folgenden Angaben wurden aus Anhang II D (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels) der Produktinformation von Avacopan entnommen (2).

***Risikomanagement-Plan (RMP)***

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (3).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die im RMP aufgeführten routinemäßigen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-22 dargestellt (3).

Tabelle 3-22: Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsaspekten

Sicherheitsaspekt	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanzaktivitäten)
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Leberschädigung	<u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8</li> </ul> Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2 und 4</li> </ul> Empfehlung zum Monitoring von Leberfunktionstests, Sensibilisierung für Patienten mit Lebererkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation</li> <li>• Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</li> </ul> Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> PASS Studie
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Kardiovaskuläre Sicherheit	<u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4</li> </ul> Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2</li> </ul> Informationen zur kardiovaskulären Sicherheit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation</li> <li>• Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</li> </ul> Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> PASS Studie

Sicherheitsaspekt	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanzaktivitäten)
Schwerwiegende Infektion	<p><u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u>            Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8</li> </ul> <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2 und 4</li> </ul> <p>Informationen zu schwerwiegenden Infektionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation</li> <li>• Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</li> </ul> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> PASS Studie</p>
Malignität	<p><u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u>            Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4</li> </ul> <p>Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2</li> </ul> <p>Informationen zur Malignität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation</li> <li>• Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</li> </ul> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> PASS Studie</p>
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.            Quelle: (3)</p>		

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Gemäß Fachinformation muss die Behandlung klinisch neu beurteilt und vorübergehend unterbrochen werden, wenn der ALT- oder AST-Spiegel über dem 3-fachen des ULN liegt. Die Behandlung muss vorübergehend unterbrochen werden, wenn der ALT- oder AST-Spiegel über dem 5-fachen des ULN liegt, der Patient eine Leukopenie (Leukozytenzahl  $< 2 \times 10^9/l$ ), Neutropenie (Neutrophilenzahl  $< 1 \times 10^9/l$ ) oder Lymphopenie (Lymphozytenzahl  $< 0,2 \times 10^9/l$ ) entwickelt oder der Patient eine aktive, schwerwiegende Infektion hat (d. h., wenn dadurch eine stationäre Aufnahme oder eine längere Hospitalisierung erforderlich ist).

Die Behandlung kann nach Normalisierung der Werte und auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung wieder aufgenommen werden. Wird die Behandlung wieder aufgenommen, sind die Lebertransaminase- und der Gesamtbilirubin-Spiegel engmaschig zu überwachen.

Ein dauerhafter Behandlungsabbruch ist in Erwägung zu ziehen, wenn der ALT- oder AST-Spiegel über dem 8-fachen des ULN, der ALT- oder AST-Spiegel länger als zwei Wochen über dem 5-fachen des ULN, der ALT- oder AST-Spiegel über dem 3-fachen des ULN und der Gesamtbilirubin-Spiegel über dem 2-fachen des ULN liegt. Zudem ist ein dauerhafter Behandlungsabbruch notwendig, wenn die INR  $> 1,5$  ist, der ALT- oder AST-Spiegel über dem 3-fachen des ULN liegt und mit Auftreten von Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Druckschmerzen im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie ( $> 5\%$ ) einhergeht. Ein Zusammenhang zwischen Avacopan und Leberfunktionsstörung ist erwiesen (1). Die Behandlung mit Avacopan muss bei Vorliegen eines Angioödems abgesetzt werden (Abschnitt 3.4.1).

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 sind der aktuellen Fachinformation von Avacopan (1), dem EU-RMP (3) und der Produktinformation von Avacopan (2) entnommen.

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation Tavneos 10 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025)"*. 2025.
2. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"*. 2025.
3. CSL Vifor. *"EU Risk Management Plan for Tavneos® (Avacopan)"*. 2024.

### **3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V**

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Vor Beginn der Behandlung und patientenindividuell während der Behandlung: GOT bzw. AST (GOP: 32069) GPT bzw. ALT (GOP: 32070) Bilirubin gesamt (GOP: 32058)	„Die Lebertransaminase- und Gesamtbilirubinwerte müssen vor Beginn der Therapie bestimmt werden. Die Lebertransaminase- und Gesamtbilirubin-Spiegel der Patienten müssen nach Beginn der Therapie in den ersten 6 Monaten der Behandlung mindestens alle 4 Wochen und anschließend, wie klinisch indiziert, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).“ (S. 1, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Ja <sup>a</sup>
2	Vor Beginn der Behandlung und patientenindividuell während der Behandlung: Leukozyten (GOP: 32120)	„Die Leukozytenzahl muss vor Beginn der Therapie bestimmt werden und die Patienten müssen wie klinisch indiziert und im Rahmen der routinemäßigen Nachbeobachtung der Grunderkran- kung des Patienten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).“ (S. 1, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Ja <sup>a</sup>
<p>a: Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden gemäß G-BA nicht veranschlagt und daher in den Abschnitten 3.3.4 und 3.3.5 nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1, 2)</p>			

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

Stand der Fachinformation: Januar 2025 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.*

Die in Tabelle 3-23 aufgeführten zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im aktuell gültigen EBM abgebildet. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden gemäß G-BA nicht veranschlagt und daher in den Abschnitten 3.3.4 und 3.3.5 nicht berücksichtigt. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

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

EBM Stand: 2. Quartal 2025 (2)

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

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

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

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5.1 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation Tavneos 10 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025)".* 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *"Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2025)".* 2025.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis.*

Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	ADVOCATE	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02994927">ClinicalTrials.gov</a> NCT02994927 (1) <a href="https://eudra.europa.eu/medres/eudra/proc/ct/summary/euctr2016-001121-14">EU-CTR</a> EUCTR2016-001121-14 (2) <a href="https://www.who.int/ictRP">WHO ICTRP</a> EUCTR2016-001121-14-GB (3) EUCTR2016-001121-14-SE (4) NCT02994927 (5)	Abge- schlossen	Nicht zutreffend	Ja	(6)	330	54
2	CLASSIC	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02222155">ClinicalTrials.gov</a> NCT02222155 (7) <a href="https://www.who.int/ictRP">WHO ICTRP</a> NCT02222155 (8)	Abge- schlossen	Nicht zutreffend	Nein	(6)	42	0
3	CLEAR	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01363388">ClinicalTrials.gov</a> NCT01363388 (9) <a href="https://www.who.int/ictRP">WHO ICTRP</a> NCT01363388 (10)	Abge- schlossen	Nicht zutreffend	Nein	(6)	97	13
<b>Gesamt</b>							439	67
<b>In Prozent (%)</b>								15,3
<p>Gemäß Vorgaben des G-BA sollen Informationen zur Anzahl Prüfungsteilnehmer der zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel nur für ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel gemacht werden. Für Avacopan trifft dies nicht zu, da es bereits seit dem 11.01.2022 zugelassen und seither in Deutschland im Vertrieb ist. Aus Transparenzgründen stellt die Vifor Pharma die Informationen jedoch an dieser Stelle zur Verfügung.</p> <p>a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Quelle: (6)</p>								

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Amgen. ClinicalTrials.gov (NCT02994927): A Phase 3 Clinical Trial of CCX168 (Avacopan) in Patients With ANCA-Associated Vasculitis (ADVOCATE) 2016 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02994927>].
2. ChemoCentryx Inc. EU-CTR (2016-001121-14): A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan), a new drug for the treatment of Vasculitis of a certain type, called ANCA-Associated Vasculitis (AAV) - A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan) in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Treated Concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine 2016 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001121-14/DE>].
3. ChemoCentryx Inc. WHO ICTRP (EUCTR2016-001121-14-GB): A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan), a new drug for the treatment of Vasculitis of a certain type, called ANCA-Associated Vasculitis (AAV) - A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan) in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Treated Concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine 2016 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001121-14-GB>].
4. ChemoCentryx Inc. WHO ICTRP (EUCTR2016-001121-14-SE): A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan), a new drug for the treatment of Vasculitis of a certain type, called ANCA-Associated Vasculitis (AAV) - A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan) in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Treated Concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine 2016 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001121-14-SE>].
5. ChemoCentryx Inc. WHO ICTRP (NCT02994927): A Phase 3 Clinical Trial of CCX168 (Avacopan) in Patients With ANCA-Associated Vasculitis ADVOCATE - A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan) in Patients With ANCA-Associated Vasculitis Treated Concomitantly With Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine 2016 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994927>].
6. Vifor Pharma. "Number of subjects in Avacopan studies in Germany". 2025.

7. Amgen. ClinicalTrials.gov (NCT02222155): Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of CCX168 in ANCA-Associated Vasculitis 2014 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02222155>].
8. Amgen. WHO ICTRP (NCT02222155): Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of CCX168 in ANCA-Associated Vasculitis - 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 2014 [Available from: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02222155>].
9. Amgen. ClinicalTrials.gov (NCT01363388): A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects With ANCA-Associated Vasculitis 2011 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363388>].
10. Amgen. WHO ICTRP (NCT01363388): A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects With ANCA-Associated Vasculitis - 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 of Cyclophosphamide or Rituximab Treatment 2011 [Available from: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363388>].