

Avacopan

(Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis)

Addendum zum Projekt A25-114
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. A larger, solid dark blue rectangle is overlaid on the bar, containing the text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' in white.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-07

Version: 1.0

Stand: 11.02.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2191

DOI: 10.60584/A26-07

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis) – Addendum zum Projekt A25-114

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.01.2026

Interne Projektnummer

A26-07

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-07>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis); Addendum zum Projekt A25-114 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-07>.

Schlagwörter

Avacopan, Wegener-Granulomatose, Mikroskopische Polyangiitis, Nutzenbewertung, NCT02994927

Keywords

Avacopan, Granulomatosis with Polyangiitis, Microscopic Polyangiitis, Benefit Assessment, NCT02994927

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne Hüning
- Lisa Junge
- Daniela Preukschat
- Frank Weber

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Endpunkt Remission zu Woche 26.....	2
2.2 Zusammenfassung.....	5
3 Literatur	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Remission zu Woche 26) – RCT, direkter Vergleich: Avacopan + Rituximab-Therapieregime vs. Prednison + Rituximab-Therapieregime	4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ANCA	anti-neutrophile, zytoplasmatische Antikörper
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MPA	mikroskopische Polyangiitis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.01.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-114 (Avacopan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt „Remission zu Woche 26“ für die Teilpopulation der mit Rituximab behandelten Studienteilnehmenden der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ADVOCATE unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) hatte der pU die RCT ADVOCATE [2-4] herangezogen und Auswertungen zur Gesamtpopulation in Modul 4 A vorgelegt. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Nutzenbewertung A25-114 [1]. Dort wurde auch dargelegt, dass die vom pU herangezogene Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, da ein relevanter Anteil von 35 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Cyclophosphamid-Therapieregime mit anschließender Erhaltungstherapie mit Azathioprin / Mycophenolat ab Woche 15 erhielt, was nicht der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Erhaltungstherapie mit Rituximab entspricht. Im Stellungnahmeverfahren hat der pU darauf eingehend Auswertungen zu Woche 26 vorgelegt, die ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Rituximab-Therapieregime berücksichtigen.

Es ist allerdings weiterhin unklar, ob der Auswertungszeitpunkt Woche 26 in der Studie ADVOCATE zur Bewertung der Remissionsinduktion adäquat ist oder ob bis zu diesem Zeitpunkt für einen Teil der Patientinnen und Patienten bereits eine Erhaltungstherapie mit Rituximab angezeigt gewesen wäre. Eine solche Therapie war in der Studie ADVOCATE nicht vorgesehen, wird aber gemäß Fachinformation frühestens 16 Wochen nach der letzten Infusion von Rituximab eingeleitet und besteht aus 2 Gaben Rituximab im Abstand von 2 Wochen, gefolgt von weiteren Gaben Rituximab im Abstand von 6 Monaten [5]. Es ist demnach möglich, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten bis Woche 26 bereits der Beginn einer Rituximab-Erhaltungstherapie infrage gekommen wäre. Welchen Einfluss ein mögliches Fehlen der ersten beiden Rituximab-Gaben im Rahmen der Erhaltungstherapie auf die Ergebnisse der Studie zu Woche 26 hat, bleibt unklar. Zudem ist anzumerken, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation bis Woche 26 keine Remission erreicht hat.

Gemäß Auftrag des G-BA wird nachfolgend die Bewertung der Auswertungen zum Endpunkt Remission zu Woche 26 vorgenommen.

2.1 Endpunkt Remission zu Woche 26

Operationalisierung

Der Endpunkt Remission zu Woche 26 wurde in der Studie ADVOCATE folgendermaßen operationalisiert:

- Erreichen eines Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS [Version 3]) = 0 (festgestellt durch einen Beurteilungsausschuss) und

- keine Einnahme von Steroiden für die Behandlung von anti-neutrophile-zytoplasmatische-Antikörper[ANCA]-assoziierte Vasculitis (AAV) innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26 und
- kein BVAS > 0 innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26, sofern eine außerplanmäßige Erhebung erfolgte.

Der BVAS (Version 3) stellt ein Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität von Patientinnen und Patienten mit systemischen Vaskulitiden dar [6], dabei entspricht ein BVAS = 0 keiner Krankheitsaktivität.

Grundsätzlich ist es im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat, eine Gabe von Steroiden im Remissionsendpunkt zur berücksichtigen. Wenn ein Steroidschwellenwert im Remissionsendpunkt verankert wird, sollte dieser Schwellenwert, basierend auf den vorgegebenen Dosisreduktionsschemata, ab dem gewählten Zeitpunkt grundsätzlich für nahezu alle Patientinnen und Patienten unterschritten werden können. Eine Steroidreduktion (unter einen relevanten Schwellenwert) sollte dabei möglichst für einen relevanten Zeitraum und nicht lediglich zu einem einzelnen Zeitpunkt bestehen. In der Studie ADVOCATE war eine Steroidfreiheit im Vergleichsarm aufgrund des gewählten Tapering-Schemas erst ab Woche 21 erreichbar. Somit stellt eine 4-wöchige Steroidfreiheit bei Betrachtung der Remission zu Woche 26 einen angemessenen Zeitraum dar. Es ist nicht final einschätzbar, ob eine 4-wöchige Steroidfreiheit im vorliegenden Anwendungsgebiet hinreichend lang ist, um davon ausgehen zu können, dass hierdurch langfristig steroidbedingte Nebenwirkungen vermieden werden. Im Vergleich zu anderen Anwendungsgebieten ist der geforderte Zeitraum für die Steroidfreiheit mit 4 Wochen vergleichsweise kurz (12 Wochen Steroidfreiheit im Anwendungsgebiet Morbus Crohn [7,8] und 28 Wochen Steroidreduktion bei eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis [EGPA] [9]).

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Remission zu Woche 26 wird als niedrig bewertet.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Remission zum Zeitpunkt Woche 26 für die Patientinnen und Patienten der Studie ADVOCATE, die vor Randomisierung dem Rituximab-Therapieregime zugeordnet wurden.

Tabelle 1: Ergebnisse (Remission zu Woche 26) – RCT, direkter Vergleich: Avacopan + Rituximab-Therapieregime vs. Prednison + Rituximab-Therapieregime

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avacopan + Rituximab- Therapieregime		Prednison + Rituximab- Therapieregime		Avacopan + Rituximab- Therapieregime vs. Prednison + Rituximab- Therapieregime
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ADVOCATE					
Morbidität					
Remission (zu Woche 26) ^b	107	83 (77,6)	107	81 (75,7)	1,02 [0,88; 1,19]; 0,819
a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [10]) b. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers ist eine Remission definiert als das Vorliegen eines BVAS = 0 (BVAS-Version 3; festgestellt durch einen Beurteilungsausschuss) ohne Einnahme von Steroiden zur Behandlung von AAV innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26 und kein BVAS > 0 innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26, sofern eine außerplanmäßige Erhebung erfolgte. Laut europäischem Bewertungsbericht [11] erreichten innerhalb des Rituximab-Therapieregimes im Interventionsarm 95 Patientinnen und Patienten (88,8 %) und im Vergleichsarm 92 Patientinnen und Patienten (86,0 %) zu Woche 26 einen BVAS = 0 unabhängig von einer Steroid-Einnahme. Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Steroidfreiheit (unabhängig vom Erreichen eines BVAS = 0) innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26 vor (weder für Patientinnen und Patienten des Rituximab-Therapieregimes noch für die Gesamtpopulation). Ebenso liegen keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten vor, die keinen BVAS > 0 innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26 aufwiesen, sofern eine außerplanmäßige Erhebung erfolgte. Es ist allerdings unklar, ob eine außerplanmäßige Erhebung des BVAS innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26 überhaupt stattfand. AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: anti-neutrophile, zytoplasmatische Antikörper; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Für den Endpunkt Remission zu Woche 26 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Auswertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Zur Krankheitsschwere wurde kein relevantes Subgruppenmerkmal identifiziert. Es ist fraglich, ob eine Unterscheidung der Krankheitsschwere im vorliegenden Anwendungsgebiet überhaupt sinnvoll ist. Zwar stellt der pU das Subgruppenmerkmal BVAS zu Studienbeginn zur

Krankheitsschwere dar, jedoch begründet er nicht, inwiefern die Ausprägungen < 15 bzw. ≥ 15 geeignet sind, um bei der Krankheitsschwere zu differenzieren.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.2 Zusammenfassung

Für den Endpunkt Remission zu Woche 26 zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Avacopan in Kombination mit einem Rituximab-Therapieregime im Vergleich zu Prednison in Kombination mit einem Rituximab-Therapieregime.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-114>.
2. Amgen. A Phase 3 Clinical Trial of CCX168 (Avacopan) in Patients With ANCA-Associated Vasculitis (ADVOCATE) [online]. 2025 [Zugriff: 16.09.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02994927>.
3. ChemoCentryx. 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 Treated Concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine [online]. [Zugriff: 16.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001121-14.
4. ChemoCentryx. 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; CLI010_168; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
5. Roche. MabThera i.v. [online]. 06.2025 [Zugriff: 04.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Mukhtyar C, Lee R, Brown D et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis 2009; 68(12): 1827-1832. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.101279>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirikizumab (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 26.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-42>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Guselkumab (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-75>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-113>.

10. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

11. European Medicines Agency. Tavneos; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 04.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tavneos-epar-public-assessment-report_en.pdf.