

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avacopan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.09.2025 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens 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).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>
Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA)</li> <li>oder</li> <li>▪ Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA unterteilt sich die Therapie der GPA und MPA in der Regel in eine Induktions- und eine Erhaltungsphase. Die Glukokortikoiddosis soll dabei schrittweise reduziert werden.</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: mikroskopische Polyangiitis</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 26.08.2025 und damit kurz vor Eingang des Dossiers durch den pU gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU benennt abweichend davon unter Berufung auf ein Beratungsgespräch am 15.10.2020 eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs

und der Vortherapie unter Berücksichtigung von Immunsuppressiva in Kombination mit Glukokortikoiden als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht weiter kommentiert, da keine geeigneten Daten zur Nutzenbewertung vorliegen. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gemäß Tabelle 2.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Es wird darauf hingewiesen, dass sich die Therapie der GPA und MPA in der Regel in eine Induktionsphase und eine Erhaltungsphase unterteilt. Eine Studiendauer von 24 Wochen erlaubt maximal eine Bewertung der Remissionsinduktionsphase; zur Beurteilung der Remissionserhaltung ist eine längere Studiendauer notwendig.

## Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Grundlage seiner Informationsbeschaffung die Studie ADVOCATE zum direkten Vergleich von Avacopan gegenüber der von ihm herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die vom pU eingeschlossene Studie ADVOCATE erlaubt keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Folgenden wird die Studie ADVOCATE und das Vorgehen des pU beschrieben sowie die Nichteignung der vom pU vorgelegten Daten begründet.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ADVOCATE***

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde Phase 3-Studie zum Vergleich von Avacopan mit Prednison, jeweils in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit GPA oder MPA. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Studieneinschluss eine neu diagnostizierte oder rezidivierende GPA oder MPA aufweisen, die eine Behandlung mit Rituximab oder Cyclophosphamid erforderte.

Im Interventionsarm wurde Avacopan oral über 52 Wochen entsprechend den Vorgaben der Fachinformation in einer Dosierung von 30 mg 2-mal täglich dosiert. Im Vergleichsarm wurde orales Prednison nach einem festgelegten Schema innerhalb von 20 Wochen vollständig ausgeschlichen. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und im Vergleichsarm jeweils ein Placebo zu Prednison (20 Wochen) bzw. Avacopan (52 Wochen). Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten in der Studie ADVOCATE ein Therapieregime mit Rituximab oder Cyclophosphamid.

Die Entscheidung über die Wahl des Therapieregimes wurde von den Prüfärztinnen und Prüfärzten vor der Randomisierung festgelegt. Patientinnen und Patienten, die einer Kombination mit Rituximab zugeteilt waren, erhielten die 1. Dosis Rituximab an Tag 1 und 3 weitere Gaben in wöchentlichem Abstand. Patientinnen und Patienten, die einer Kombination mit Cyclophosphamid zugeteilt waren, erhielten entweder 6 Dosen Cyclophosphamid i. v. bis Woche 13 oder täglich Cyclophosphamid oral bis zum Ende von Woche 14, jeweils gefolgt von Azathioprin oder (bei Unverträglichkeit von Azathioprin) Mycophenolat von Woche 15 bis Woche 52. Nicht im Rahmen der Studienmedikation angewendete Glukokortikoide waren im Interventions- und Vergleichsarm z. B. bei Verschlechterung der Krankheit oder Rückfall erlaubt, sollten aber möglichst vermieden werden. Orales Prednison  $\leq$  20 mg/Tag (oder Äquivalent), das während des Screening-zeitraums eingenommen wurde, war ab Behandlungsbeginn über 4 Wochen abzusetzen.

Insgesamt wurden 331 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Avacopan (N = 166) oder Prednison (N = 165), jeweils in Kombination mit einem Cyclophosphamid-Therapieregime (35 % der Gesamtpopulation) oder einem Rituximab-Therapieregime (65 % der Gesamtpopulation), randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Daran schloss sich eine 8-wöchige Beobachtungsphase an.

Primäre Endpunkte der Studie ADVOCATE waren die Remission zu Woche 26 sowie die anhaltende Remission von Woche 26 bis Woche 52. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu Woche 26 der Gesamtpopulation der Studie ADVOCATE vor und zieht diese zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Für Analysen zu Woche 52 verweist der pU ausschließlich auf Modul 5 des Dossiers. Der pU gibt als Begründung für den von ihm gewählten Auswertungszeitpunkt an, dass Woche 26 einen relevanten Zeitpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie zur Remissionsinduktion der GPA oder MPA darstelle.

### ***Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet***

Die in Modul 4 A vorliegenden Daten sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Im Anwendungsgebiet wird grundsätzlich nach Induktion der Remission eine mehrjährige Remissionserhaltungstherapie durchgeführt. Für die vorliegende Fragestellung ist daher grundsätzlich der Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 der Studie ADVOCATE relevant, um die Nachhaltigkeit der Effekte des zentralen Endpunkts im vorliegenden Anwendungsgebiet (Remission) beurteilen zu können. Ergebnisse zu Woche 26 liefern lediglich Informationen zur Remissionsinduktion. Diese bilden jedoch nur einen Teil der Fragestellung ab, da – sofern

Daten über die Remissionsinduktion hinaus erhoben werden – nach erfolgreicher Remissionsinduktion relevant ist, ob die Remission erhalten bleibt. Dies gilt grundsätzlich auch dann, wenn im Einzelfall auf eine remissionserhaltende Therapie verzichtet wird.

Die vom pU vorgelegten Daten für die Gesamtpopulation sind ebenso wie die (nicht in Modul 4 A aufbereiteten) Daten der Teilpopulationen mit Cyclophosphamid- und Rituximab-Therapieregime für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies gilt sowohl für die grundsätzlich für die Nutzenbewertung heranzuziehenden Auswertungen zu Woche 52 als auch für die vom pU herangezogenen Ergebnisse zu Woche 26. Zum einen haben die Patientinnen und Patienten in der Studie ADVOCATE mit Cyclophosphamid-Therapieregime eine andere als die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Erhaltungstherapie erhalten. Zum anderen haben die Patientinnen und Patienten mit Rituximab-Therapieregime im Vergleichsarm keine Erhaltungstherapie erhalten, obwohl für die meisten grundsätzlich eine Erhaltungstherapie mit Rituximab infrage kam. Zudem wurde bei Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm ein Rituximab-Therapieregime erhielten, orales Prednison innerhalb von 20 Wochen vollständig ausgeschlichen. Das bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Rituximab-Therapieregime ab Woche 21 keinerlei präventive (also remissionserhaltende) Therapie erhielten. Nur bei einer Verschlechterung der Erkrankung oder einem Rückfall konnten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Rituximab-Therapieregime Glukokortikoide oder andere Immunsuppressiva erhalten. Im Gegensatz dazu wurde im Interventionsarm bis Woche 52 Avacopan durchgehend zur Remissionserhaltung verabreicht. Bei ausbleibender Verschlechterung der Erkrankung erfolgte von Woche 21 bis Woche 52 bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-Therapieregime ein Vergleich zwischen Avacopan und Placebo (für Avacopan).

Es ist nicht auszuschließen, dass sich die fehlende Remissionserhaltung bei Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Rituximab-Therapieregime, insbesondere die fehlenden Rituximab-Gaben, auf den Behandlungseffekt zu Woche 52 auswirkt. Darauf deutet im Endpunkt anhaltende Remission ein Vergleich der Gesamtpopulation sowie der Teilpopulationen mit und ohne Erhaltungstherapie hin: Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation mit Rituximab-Therapieregime zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Avacopan (eigene, unadjustierte Berechnung von RR [95 %-Konfidenzintervall (KI)] mit p-Wert für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation mit Rituximab-Therapieregime: 1,20 [1,002; 1,43] mit p = 0,046 bzw. 1,27 [1,03; 1,56] mit p = 0,024). Dagegen zeigt sich für die Teilpopulation mit Cyclophosphamid-Therapieregime, bei der eine Erhaltungstherapie erfolgte, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (eigene, unadjustierte Berechnung von RR [95 %-KI] mit p-Wert: 1,06 [0,76; 1,49] mit p = 0,773). Insgesamt ist die Teilpopulation mit Rituximab-Therapieregime für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

## Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime.

**Tabelle 3: Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA)</li> <li>oder</li> <li>▪ Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Gemäß G-BA unterteilt sich die Therapie der GPA und MPA in der Regel in eine Induktions- und eine Erhaltungsphase. Die Glukokortikoiddosis soll dabei schrittweise reduziert werden.  
c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: mikroskopische Polyangiitis

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Avacopan festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.