

Avacopan

(Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 16th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-114

Version: 1.0

Stand: 10.12.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2151

DOI: 10.60584/A25-114

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.09.2025

Interne Projektnummer

A25-114

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-114>

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: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-114>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Leif Erik Walther

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 2 Personen beantwortet.

Das IQWiG dankt den Betroffenen und dem Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie der Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna Stahl-Pehe
- Lisa Junge
- Judith Kratel
- Claudia Lenkewitz
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Felix Schwarz
- Frank Weber
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Avacopan ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA).

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avacopan (in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime) 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.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Walther, Leif Erik	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.12
I 3.1.1 Studie ADVOCATE	I.12
I 3.1.2 Schweregrad der Erkrankung bei den Patientinnen und Patienten in der Studie ADVOCATE	I.14
I 3.1.3 Glukokortikoidgabe in der Studie ADVOCATE	I.16
I 3.1.4 Vorgehen des pU	I.17
I 3.2 Bewertung des Vorgehens des pU und Konsequenz für die Nutzenbewertung	I.18
I 3.2.1 Zu betrachtender Auswertungszeitpunkt	I.18
I 3.2.2 Vergleichstherapien in der Studie ADVOCATE entsprechen nicht der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie	I.19
I 3.3 Zusammenfassung	I.24
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.25
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.26
I 6 Literatur	I.27
I Anhang A Suchstrategien.....	I.29
I Anhang B Charakteristika der Studie ADVOCATE.....	I.30
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.35

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime	I.5
Tabelle 3: Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime	I.10
Tabelle 5: Charakterisierung der Teilpopulation mit Rituximab-Therapieregime	I.22
Tabelle 6: Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.26
Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Avacopan + Rituximab- / Cyclophosphamid-Therapieregime vs. Prednison + Rituximab- / Cyclophosphamid-Therapieregime	I.30
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avacopan + Rituximab- / Cyclophosphamid-Therapieregime vs. Prednison + Rituximab- / Cyclophosphamid-Therapieregime	I.32
Tabelle 9: Dosisreduktionsschema für Prednison bei Erwachsenen in der Studie ADVOCATE	I.34

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ANCA	anti-neutrophile, zytoplasmatische Antikörper
EMA	European Medicines Agency
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
MPA	mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
PR3	Proteinase 3
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 ^{a, b, c}
Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA) oder ▪ Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden
<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 rezidierte 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 Prüffärztinnen und Prüffärzten 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 ≤ 20 mg/Tag (oder Äquivalent), das während des Screeningzeitraums 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 ^{a, b, c}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA) oder ▪ Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<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>		

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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}
Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA) oder ▪ Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden
<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 4 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 4.

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. Die Einschlusskriterien entsprechen denen des pU.

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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Avacopan (Stand zum 16.06.2025)
- bibliografische Recherche zu Avacopan (letzte Suche am 16.06.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Avacopan (letzte Suche am 16.06.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Avacopan (letzte Suche am 16.06.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Avacopan (letzte Suche am 11.09.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

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 [2-4] 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.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

I 3.1.1 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 rezidierte GPA oder MPA aufweisen, die eine Behandlung mit Rituximab oder Cyclophosphamid erforderte. Die Diagnosestellung erfolgte mittels revidierter Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz [5]. Für einen Studieneinschluss war das Vorliegen von ≥ 1 schwerwiegendem Item oder ≥ 3 weniger schwerwiegenden Items oder mindestens den

2 nierenbezogenen Items Hämaturie und Proteinurie im Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) notwendig. Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sowie Patientinnen und Patienten mit alveolärer Hämorrhagie, die eine invasive Beatmungsunterstützung erforderte, durften nicht an der Studie ADVOCATE teilnehmen. Gemäß Studienprotokoll waren ebenso Patientinnen und Patienten mit einer Einnahme von $> 3000 \text{ mg}$ Methylprednisolon-Äquivalent i. v. innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening oder einer kontinuierlichen Einnahme von $\geq 10 \text{ mg/Tag}$ Prednison-Äquivalent oral über einen Zeitraum von ≥ 6 Wochen vor dem Screening von der Teilnahme ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde Avacopan oral über 52 Wochen entsprechend den Vorgaben der Fachinformation in einer Dosierung von 30 mg 2-mal täglich dosiert [6]. 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 Prüffärztinnen und Prüffärzten 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. Für den Interventionsarm entspricht die Dosierung von Cyclophosphamid, Azathioprin, Mycophenolat und Rituximab jeweils den Vorgaben der Fachinformation von Avacopan [6]. Im Vergleichsarm entsprach die Dosierung von Rituximab der Fachinformation hinsichtlich der Remissionsinduktion [7]. Für Cyclophosphamid entsprach die Gabe im Vergleichsarm für die orale Gabe den Vorgaben der Fachinformation und für die i. v. Gabe weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation [8]. Azathioprin und Mycophenolat sind für die Behandlung von MPA oder GPA nicht zugelassen, die im Vergleichsarm eingesetzten Dosierungen werden allerdings in der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)-Leitlinie genannt [9].

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 $\leq 20 \text{ mg/Tag}$ (oder Äquivalent), das während des Screeningzeitraums eingenommen wurde, war ab

Behandlungsbeginn über 4 Wochen abzusetzen. Bei einer bestehenden Nebenniereninsuffizienz war eine Gabe von ≤ 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag erlaubt, eine Reduzierung bzw. ein Ausschleichen der Glukokortikoide sollte allerdings auch in diesem Fall schnellstmöglich erfolgen.

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- oder Rituximab-Therapieregime, randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Therapieregime (Rituximab vs. Cyclophosphamid i. v. vs. Cyclophosphamid oral), nach positivem Test auf anti-neutrophile, zytoplasmatische Antikörper (ANCA) bei Diagnose (Proteinase 3 [PR3] vs. Myeloperoxidase [MPO]) und nach Erkrankungsstatus (Erstdiagnose vs. Rezidiv). Unter den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten befanden sich 3 Jugendliche. Dies entspricht nicht der Zulassung von Avacopan, die nur Erwachsene umfasst. Der Anteil an Jugendlichen in der Studie war allerdings sehr gering und ist daher vernachlässigbar.

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.

Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Daran schloss sich eine 8-wöchige Beobachtungsphase an.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie und der eingesetzten Interventionen sind ergänzend in I Anhang B dargestellt.

I 3.1.2 Schweregrad der Erkrankung bei den Patientinnen und Patienten in der Studie ADVOCATE

Avacopan ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA [6]. Gemäß aktuellen Leitlinien gibt es keine allgemeingültige Definition für den Schweregrad, sondern es wird zwischen organ- / lebensbedrohender GPA / MPA und nicht organbedrohender / nicht lebensbedrohender GPA / MPA unterschieden [10-12]. Die European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) beschreibt, dass auch für Patientinnen und Patienten mit weniger schwerer Erkrankung, insbesondere bei weniger intensiver Behandlung, ein Risiko für die Entwicklung organ- oder lebensbedrohlicher Manifestationen besteht und sie daher eine Kategorisierung in nicht schwere bzw. schwere Erkrankung ablehnt. Der pU beschreibt in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.1, dass organ- / lebensbedrohende Manifestationen mit einer schweren aktiven Erkrankung gleichzusetzen sind. Ob allerdings alle in die Studie ADVOCATE eingeschlossenen Patientinnen

und Patienten zu Studienbeginn eine organ- / lebensbedrohende GPA oder MPA aufwiesen, geht aus den in Abschnitt I 3.1.1 beschriebenen Einschlusskriterien und vorliegenden Patientencharakteristika nicht hervor.

Zur Beurteilung der vaskulitischen Krankheitsaktivität wurde der BVAS herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass bei Vorliegen ≥ 1 schwerwiegenden Items eine organbedrohende Erkrankung vorliegt. Der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation, die zum Zeitpunkt des Screenings ≥ 1 schwerwiegendes Item im BVAS aufwiesen, betrug 62 %. Für die übrigen Patientinnen und Patienten ist nicht auszuschließen, dass bei ihnen keine organbedrohende Erkrankung vorlag. Dies ist darin begründet, dass unklar ist, ob bei Erfüllung der übrigen den BVAS betreffenden Kriterien für einen Studieneinschluss (≥ 3 weniger schwerwiegende Items oder mindestens die 2 nierenbezogenen Items Hämaturie und Proteinurie) ebenfalls von einer organbedrohenden Erkrankung auszugehen ist. Es ist zudem anzumerken, dass der pU in dem mit dem Dossier eingereichten BVAS 15 Items als schwerwiegend („major Items“) eingruppiert, in einer Validierungsstudie zur Version 3 des BVAS [13], auf die der pU im Studienprotokoll referenziert, jedoch keine mit dem Studienprotokoll übereinstimmende Einteilung in schwerwiegende („major Items“) und weniger schwerwiegende Organmanifestationen („minor Items“) erfolgt. In öffentlich zugänglichen Versionen des BVAS Version 3 wird zwischen „minor“ und „major“ Items unterschieden, die nicht vollständig mit der Einteilung der in der Studie ADVOCATE verwendeten Version übereinstimmen [14]. So werden Meningitis, sensorische periphere Neuropathie und Erythrozyten-Zylinder und / oder Glomerulonephritis und Episkleritis abweichend in der in der Studie ADVOCATE eingesetzten BVAS-Version als „major Items“ eingestuft. Die vom pU festgelegten „major Items“ im BVAS lassen vermuten, dass hierfür der BVAS for Wegener's Granulomatosis, eine modifizierte Version des BVAS für die Indikation der GPA [15], herangezogen wurde.

Im Zulassungsprozess wurde die Tatsache, dass Avacopan ausschließlich in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime verabreicht wurde (für die Patientinnen und Patienten musste für einen Einschluss in die Studie ADVOCATE eine Behandlung mit Rituximab oder Cyclophosphamid notwendig sein [siehe Abschnitt I 3.1.1]), als hinreichender Beleg für eine schwere aktive GPA oder MPA gewertet. Gemäß European Medicines Agency (EMA) sind Cyclophosphamid und Rituximab als Standardbehandlung bei einer organ- / lebensbedrohenden ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) anzusehen [16]. Sowohl Rituximab als auch Cyclophosphamid sind ausschließlich für die Behandlung der schweren aktiven GPA und MPA (nur Rituximab) zugelassen.

Somit liegt eine Unsicherheit vor, ob bei allen in die Studie ADVOCATE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss eine organ- / lebensbedrohende Erkrankung

vorlag. Vor dem Hintergrund, dass hierfür keine klaren Kriterien vorliegen, führt jedoch diese Unsicherheit allein nicht zu einer Nichteignung der Studiendaten.

I 3.1.3 Glukokortikoidgabe in der Studie ADVOCATE

Gemäß verschiedenen Leitlinien wird neben Remissionsinduktions- und Remissionserhaltungstherapie mit Immunsuppressiva die Gabe von Glukokortikoiden in Abhängigkeit von Therapiewoche und Gewicht insbesondere nach dem dosisreduzierten Schema der PEXIVAS-Studie empfohlen [9-12]. Die orale Startdosis richtet sich nach dem Körpergewicht und liegt bei organbedrohender GPA / MPA bei 50 mg (bei einem Körpergewicht < 50 kg), 60 mg (bei einem Körpergewicht zwischen 50 und 75 kg) oder 75 mg (bei einem Körpergewicht > 75 kg) Prednisolon-Äquivalent/Tag. Nach diesem Schema wird je nach Startdosis zwischen Woche 15 und 19 die Glukokortikoiddosis schrittweise auf 5 mg/Tag reduziert und in dieser Dosierung mindestens bis Woche 52 fortgeführt [17].

Für Patientinnen und Patienten ohne organ- / lebensbedrohende Erkrankung kann eine reduzierte Prednison-Startdosis (0,5 mg/kg/Tag) erwogen werden [10-12]. Da die erforderliche Dauer und Dosis einer Glukokortikoid-Therapie jedoch noch nicht ausreichend evaluiert ist, soll die Glukokortikoiddosierung während der Remissionserhaltung individuell anhand des Rezidivrisikos und dem Risiko für Glukokortikoid-induzierte Komorbiditäten abgewogen werden [10]. Beispielsweise wurde in der Studie RAVE nach 1 bis 3 Gaben Methylprednisolon (jeweils 1000 mg) mit einer Prednison dosis von 1 mg/kg/Tag begonnen und diese schrittweise nach 5 Monaten vollständig ausgeschlichen [18], was dem Prednison-Ausschleichschema im Vergleichsarm der Studie ADVOCATE ähnelt. Nach Einschätzung der Zulassungsbehörde war das Dosisreduktionsschema der Studie ADVOCATE ähnlich zu anderen Studien im Anwendungsgebiet. Der Vergleichsarm wurde insgesamt als angemessen mit Glukokortikoiden behandelt eingeschätzt [16].

Wie bereits beschrieben, war orales Prednison ≤ 20 mg/Tag (oder Äquivalent), das während des Screeningzeitraums eingenommen wurde, ab Behandlungsbeginn über 4 Wochen abzusetzen. Bei einer bestehenden Nebenniereninsuffizienz war eine Gabe von ≤ 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent erlaubt, eine Reduzierung bzw. ein Ausschleichen der Glukokortikoide sollte allerdings auch in diesem Fall schnellstmöglich erfolgen.

Im Interventionsarm der Studie ADVOCATE war grundsätzlich keine Glukokortikoidgabe vorgesehen, da Avacopan zur Einsparung von Glukokortikoiden eingesetzt werden sollte. Im Vergleichsarm lag die Prednison-Startdosis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bei einem Körpergewicht ≥ 55 kg zu Studienbeginn bei 60 mg/Tag, bei einem Körpergewicht < 55 kg bei 45 mg/Tag. Für Patientinnen und Patienten mit geringerem Körpergewicht (< 55 kg) ist die Prednison-Startdosis geringfügig niedriger als gemäß PEXIVAS-Schema. Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht > 75 kg erhielten zu Studienbeginn

15 mg/Tag weniger Prednison im Vergleich zum PEXIVAS-Schema. Etwa 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wogen zu Studienbeginn mindestens 75 kg. Grundsätzlich wird aber davon ausgegangen, dass die Prednison-Startdosis in der Studie ADVOCATE nicht deutlich zu niedrig war, insbesondere vor dem Hintergrund, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten keine organbedrohende Erkrankung aufwies (siehe Abschnitt I 3.1.2).

Orales Prednison wurde im Vergleichsarm der Studie ADVOCATE innerhalb von 20 Wochen vollständig ausgeschlichen. Das bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm ein Rituximab-Therapieregime erhielten, nach Woche 20 keinerlei präventive (also remissionserhaltende) Therapie erhielten. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die ein Cyclophosphamid-Therapieregime erhielten, waren bis Behandlungsende zu Woche 52 nicht ohne Remissionserhaltungstherapie, da sie Azathioprin oder alternativ Mycophenolat erhielten.

Eine (erneute) Gabe von Glukokortikoiden (sogenannte nicht im Rahmen der Studienmedikation angewendete Glukokortikoide) oder ggf. anderer Immunsuppressiva war ausschließlich reaktiv, also im Falle einer Verschlechterung der Erkrankung oder eines Rezidivs, erlaubt. In der Gesamtpopulation erhielten im gesamten Behandlungszeitraum bis Woche 52 im Interventionsarm 145 Patientinnen und Patienten (87,3 %) und im Vergleichsarm 149 Patientinnen und Patienten (90,9 %) nicht im Rahmen der Studienmedikation angewendete Glukokortikoide. Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten mit Rituximab-Therapieregime nach Woche 20 bis Woche 52 Glukokortikoide oder andere Immunsuppressiva zur Therapie der GPA oder MPA erhalten haben, liegen in Modul 4 A nicht vor.

I 3.1.4 Vorgehen des pU

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. In der Studie gab es 2 Auswertungszeitpunkte: zu Woche 52 (Datenbankschluss am 20.11.2019) sowie zu Woche 60 (Datenbankschluss am 27.01.2020). Der pU zieht für die Nutzenbewertung Auswertungen zu Woche 26 zum Datenbankschluss am 20.11.2019 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. Er sieht mit der Darstellung der Ergebnisse zu Woche 26 alle Anforderungen des G-BA gemäß Verfahrensordnung erfüllt und somit erfolge eine zulassungs-, leitlinien- und fachinformationskonforme Präsentation der Studie ADVOCATE.

I 3.2 Bewertung des Vorgehens des pU und Konsequenz für die Nutzenbewertung

Die vorliegenden Daten sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Nachfolgend wird beschrieben, welcher Auswertungszeitpunkt der Studie ADVOCATE für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich heranzuziehen wäre, und begründet, warum keine geeigneten Daten für den Vergleich von Avacopan gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vorliegen.

I 3.2.1 Zu betrachtender Auswertungszeitpunkt

GPA und MPA sind Erkrankungen mit potentiell lebensbedrohlichem Verlauf. Behandlungsziele gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind die Remission, die Vermeidung von chronischen Organschäden, die Steigerung bzw. der Erhalt der Lebensqualität sowie die Verringerung der Mortalität [10]. Im Anwendungsgebiet wird grundsätzlich nach Induktion der Remission eine Remissionserhaltungstherapie durchgeführt [9-12].

Gemäß S3-Leitlinie soll bei einer Behandlung mit Rituximab die remissionserhaltende Therapie in der Regel mindestens 36 Monate, bei konventionellen Therapien wie z. B. Azathioprin in der Regel mindestens 48 Monate betragen. Eine Fortführung darüber hinaus oder auch eine Verkürzung (z. B. bei MPO-ANCA-positiven Patienten mit schnellem Eintritt der Remission und anhaltender ANCA-Negativität) ist individuell zu entscheiden. Empfehlungen für den Verzicht auf eine Remissionserhaltungstherapie bei einem bestimmten ANCA-Status basieren allerdings auf Daten niedriger Evidenzlevel [10]. Folglich sind in der Indikation grundsätzlich die Ergebnisse der Studie ADVOCATE zum Abschluss der Behandlung zu Woche 52 heranzuziehen, da diese neben der Remissionsinduktion Aussagen über einen, wenn auch begrenzten, Zeitraum der Remissionserhaltung erlauben. Dabei ist anzumerken, dass zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte einer Remissionserhaltung eine deutlich längere Behandlungsdauer als 52 Wochen notwendig ist. Allerdings soll die Anwendung von Avacopan gemäß S3-Leitlinie vorläufig auf maximal 12 Monate begrenzt werden, da darüber hinaus Studiendaten fehlen [10]. Es ist anzunehmen, dass im Anschluss an die Avacopan-Behandlung über 52 Wochen grundsätzlich eine Erhaltungstherapie verabreicht wird. In der Studie ADVOCATE wurde dies allerdings nicht untersucht.

Wie der pU selbst beschreibt, liefern Ergebnisse zu Woche 26 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. Darüber hinaus ist fraglich, ob der Auswertungszeitpunkt Woche 26 in der Studie ADVOCATE zur Bewertung der Remissionsinduktion adäquat ist. Aus dem europäischen Bewertungsbericht geht hervor (eigene Berechnung), dass 75 der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation

(22,7 %) bis Woche 26 vollständig beobachtet wurden und bis dahin keine Remission erreicht haben [16]. Die Remission zu Woche 26 war definiert als Symptombefreiheit (BVAS = 0) zu Woche 26 sowie Steroidfreiheit in den vorherigen 4 Wochen. Das Erreichen der Remission zu Woche 26 war ein primärer Endpunkt der Studie, eine Auswertung zu Woche 26 für alle Endpunkte war jedoch nicht präspezifiziert.

Zusätzlich fanden 8 Wochen nach der geplanten Beendigung der Studienmedikation (zu Woche 60) Endpunkterhebungen statt. Die Erhebung zu Woche 60 war für einige Endpunkte präspezifiziert, jedoch wurde der Endpunkt Remission nicht erneut ausgewertet. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wäre grundsätzlich denkbar, die Ergebnisse zu Woche 60 heranzuziehen oder zusätzlich zu Woche 52 zu betrachten. Allerdings sind die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zu Woche 52 und Woche 60 identisch. Zudem erfolgte bei Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm ein Rituximab-Therapieregime erhielten, ab Woche 21 keine remissionserhaltende Therapie, da ab diesem Zeitpunkt auch die Behandlung mit Prednison gemäß Ausschleichschema beendet war. Die Betrachtung von Woche 60 verstärkt damit das Problem der fehlenden Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm ein Rituximab-Therapieregime erhielten. Daher wäre die alleinige Betrachtung der Ergebnisse zu Woche 52 vorzuziehen, wenn die Teilpopulation mit Rituximab-Therapieregime für die Nutzenbewertung geeignet wäre (siehe Abschnitt I 3.2.2). Unabhängig davon legt der pU in Modul 4 A keine Auswertungen zu Woche 52 vor.

I 3.2.2 Vergleichstherapien in der Studie ADVOCATE entsprechen nicht der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

Die vom pU herangezogene Gesamtpopulation ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da ein relevanter Anteil von 35 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Cyclophosphamid-Therapieregime erhielt, das nicht der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Erhaltungstherapie mit Rituximab entspricht. Die Patientinnen und Patienten mit Rituximab-Therapieregime (65 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) erhielten nur eine Induktionstherapie ohne anschließende Remissionserhaltung mit Rituximab. Regelmäßig erfolgt im Anwendungsgebiet eine Erhaltungstherapie, und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm eine Remissionsinduktion mit Rituximab erhielten und für die keine Erhaltungstherapie mit Rituximab (zwingend) indiziert war, wird als sehr gering eingeschätzt. Nachfolgend wird die Nichteignung der Teilpopulationen, die in der Studie ADVOCATE ein Cyclophosphamid-Therapieregime oder ein Rituximab-Therapieregime erhalten haben, ausführlich begründet.

Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Cyclophosphamid-Therapieregime entspricht nicht der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

Für die zu bewertende Indikation sind aus der Studie ADVOCATE grundsätzlich die Ergebnisse zu Woche 52 heranzuziehen, da diese Aussagen über einen, wenn auch begrenzten, Zeitraum

der Remissionserhaltung erlauben (siehe Abschnitt I 3.2.1). Gemäß der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie und in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Leitlinien sollte in der Regel auf eine Induktionsphase mit Cyclophosphamid eine Erhaltungsphase mit Rituximab folgen [10-12]. In der Studie ADVOCATE erhielten 59 Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe und 57 Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe ein Cyclophosphamid-Therapieregime, bei dem einer Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid oral oder i. v. ab Woche 15 eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin (oder bei Unverträglichkeit von Azathioprin mit Mycophenolat) folgte. Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten neben den genannten Immunsuppressiva über 20 Wochen ein Prednison-Dosierungsschema.

Die 2 Cyclophosphamid-Therapieregime in der Studie ADVOCATE entsprechen aufgrund der abweichenden Erhaltungstherapie mit Azathioprin (oder Mycophenolat) anstatt Rituximab nicht der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie. 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. Die Ergebnisse der Teilpopulation mit Cyclophosphamid-Therapieregime sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ungeachtet dessen erfolgte die Zuteilung zu einem Cyclophosphamid-Therapieregime unabhängig vom Vorliegen einer GPA. Nur für diese Patientinnen und Patienten stellt ein Cyclophosphamid-Therapieregime eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar (siehe Tabelle 4). In der Teilpopulation, die ein Cyclophosphamid-Therapieregime erhielt, wurden im Vergleichsarm 26 Patientinnen und Patienten mit GPA und 31 Patientinnen und Patienten mit MPA eingeschlossen [16]. Das bedeutet, dass in der Studie ADVOCATE bei 31 Patientinnen und Patienten mit MPA, für die ein Cyclophosphamid-Therapieregime nicht von der festgelegten Vergleichstherapie umfasst ist, eine Behandlung mit Cyclophosphamid erfolgte.

Keine Remissionserhaltung mit Rituximab im Vergleichsarm bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-Therapieregime

Erfolgt eine Remissionsinduktion mit Rituximab, sollte regelhaft gemäß der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie und in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Leitlinien eine Remissionserhaltung mit Rituximab erfolgen [10-12]. In der Studie ADVOCATE haben jeweils 107 Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen ein Rituximab-Therapieregime erhalten. Nach erfolgter Remissionsinduktion mit Rituximab wird gemäß Fachinformation frühestens 16 Wochen nach der letzten Infusion von Rituximab die Erhaltungstherapie eingeleitet. Diese besteht aus 2 Gaben Rituximab im Abstand von 2 Wochen, gefolgt von weiteren Gaben Rituximab im Abstand von jeweils 6 Monaten. Nach Erreichen einer Remission sollte gemäß Fachinformation die Behandlung mit Rituximab über eine Dauer von

mindestens 24 Monaten fortgeführt werden [7]. Die S3-Leitlinie empfiehlt unter Rituximab eine Erhaltungsphase von mindestens 36 Monaten [10]. In der Studie ADVOCATE erhielten die Patientinnen und Patienten mit einem Rituximab-Therapieregime hingegen im Vergleichsarm lediglich eine Remissionsinduktionstherapie mit Rituximab (4 Dosistagen über einen Zeitraum von 3 Wochen). Folglich fehlen den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die ein Rituximab-Therapieregime erhielten, im 52-wöchigen Behandlungszeitraum der Studie ADVOCATE insgesamt 2 bis 3 Gaben Rituximab zur Remissionserhaltung.

Auch wenn eine Therapie zur Remissionserhaltung im Anwendungsgebiet GPA / MPA Therapiestandard ist und auch die Fachinformation von Rituximab im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Erhaltungstherapie nach Erreichen der Remission vorsieht [7], können im Einzelfall individuelle Gründe gegen eine Erhaltungstherapie sprechen (z. B. hohes Alter, Fragilität, stark erhöhte Infektionsneigung, Dialysepflicht) oder einen Remissionserhalt verzichtbar machen. Gemäß S3-Leitlinie kann es z. B. sinnvoll sein, bei initial MPO-ANCA positiven Patientinnen und Patienten, die nach Remissionsinduktion persistierend negativ sind, die remissionserhaltende Therapie zu verkürzen oder auf eine remissions-erhaltende Therapie unter engmaschiger Kontrolle zu verzichten. Hingegen sind ein (persistierend positiver) PR3-ANCA-Status und/oder ein PR3-ANCA-Anstieg mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv assoziiert [10].

Entsprechende Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Rituximab-Therapieregime, die gegen eine Erhaltungstherapie sprechen oder ggf. einen Remissionserhalt verzichtbar machen, liegen nicht vor (siehe unten). Gemäß Einschlusskriterien der Studie durften die Patientinnen und Patienten allerdings innerhalb von 12 Wochen vor Screening nicht dialysepflichtig gewesen sein und die eGFR musste zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 15 ml/min/1,73 m² betragen. Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten fit genug für eine Studienteilnahme sein. Dies implizierte die Berücksichtigung der medizinischen Vorgeschichte, der körperlichen Untersuchung (inklusive Elektrokardiogramm) und Laborwerte. Auch Patientinnen und Patienten mit alveolärer Hämorrhagie, die eine invasive Beatmungsunterstützung erforderte, durften nicht an der Studie ADVOCATE teilnehmen. Die genannten Einschlusskriterien sprechen grundsätzlich für eine Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Remissionserhaltungstherapie. Um abzuschätzen, ob für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine Remissionserhaltung infrage kam, wurden, sofern vorliegend, zudem Angaben zu Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit einem Rituximab-Therapieregime (siehe Tabelle 5) und darüber hinaus näherungsweise Angaben zur Gesamtpopulation herangezogen.

Tabelle 5: Charakterisierung der Teilpopulation mit Rituximab-Therapieregime

Studie Charakteristikum Kategorie	Avacopan + Rituximab- Therapieregime N ^a = 107	Prednison + Rituximab- Therapieregime N ^a = 107
Studie ADVOCATE		
Alter zu Studienbeginn [Jahre]		
MW (SD)	60 (15)	60 (16)
Geschlecht [w / m], %	43 / 57	51 / 49
Krankheitsdauer zu Studienbeginn [Monate]		
MW (SD)	32,8 (62,3)	29,6 (47,0)
Median	0,5	0,8
AAV-Status, n (%)		
Erstdiagnose	63 (59)	62 (58)
Rezidiv	44 (41)	45 (42)
AAV-Typ, n (%)		
GPA	65 (61)	64 (60)
MPA	42 (39)	43 (40)
ANCA-Status zu Studienbeginn, n (%)		
PR3	k. A.	k. A.
MPO	k. A.	k. A.
MPO-ANCA-negativ im Studienverlauf	k. A.	k. A.
BVAS-Einschlusskriterien, n (%)		
≥ 1 schwerwiegendes Item	k. A.	k. A.
≥ 3 nicht-schwerwiegende Items	k. A.	k. A.
2 nierenbezogene Items Proteinurie und Hämaturie	k. A.	k. A.
BVAS zum Screening ^b		
MW (SD)	15,5 (5,7)	15,6 (6,1)
eGFR zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m ²]		
MW (SD)	57,1 (32,2)	56,0 (33,4)
Nierenerkrankung zu Studienbeginn	81 (76)	82 (77)
Dialysepflichtigkeit im Studienverlauf	k. A. ^c	k. A. ^c
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Wertebereich der Skala: 0 bis 63</p> <p>c. In der Gesamtpopulation wurden 4 vs. 4 Patientinnen und Patienten im Studienverlauf dialysepflichtig.</p> <p>AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: anti-neutrophile, zytoplasmatische Antikörper; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; MPO: Myeloperoxidase; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PR3: Proteinase 3; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm ein Rituximab-Therapieregime erhielten, waren im Mittel 60 Jahre alt und hatten zum Zeitpunkt des Screenings im Mittel einen BVAS-Score von 15,6 (Wertebereich der Skala: 0 bis 63). Die eGFR lag zu Studienbeginn im Vergleichsarm im Mittel bei 56,0 ml/min/1,73 m². Damit lag für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit Rituximab-Therapieregime im Vergleichsarm keine starke Einschränkung der Nierenfunktion zu Studienbeginn vor, die ggf. eine Remissionserhaltungstherapie ausgeschlossen hätte. Während der Studie benötigten 4 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Gesamtpopulation temporär oder dauerhaft eine Dialyse. Der Anteil MPO-ANCA positiver Patientinnen und Patienten betrug im Vergleichsarm der Gesamtpopulation zu Studienbeginn 57 %. Während der Studie wurden zu Woche 26 bzw. 52 insgesamt 30,1 % bzw. 35,3 % der zu Studienbeginn MPO-ANCA-positiven Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Gesamtpopulation MPO-ANCA-negativ.

Auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ADVOCATE sowie der Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit einem Rituximab-Therapieregime bzw. der Gesamtpopulation der Studie ADVOCATE wird angenommen, dass für die Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine Erhaltungstherapie infrage kam. Es kann zwar nicht ausgeschlossen werden, dass es Patientinnen und Patienten gab, für die eine alleinige Remissionsinduktion mit Rituximab die geeignete Therapie gewesen sein könnte. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rituximab-Therapieregime, für die eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nicht (zwingend) indiziert war, wird jedoch als sehr gering eingeschätzt.

Abgesehen von der nicht erfolgten Erhaltungstherapie mit Rituximab wurden im Vergleichsarm der Studie ADVOCATE Glukokortikoide über 20 Wochen vollständig ausgeschlichen (siehe Abschnitt I 3.1.3). Das bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm ein Rituximab-Therapieregime erhielten, nach Woche 20 keinerlei präventive (also remissionserhaltende) Therapie erhielten. Nur bei einer Verschlechterung der Erkrankung oder einem Rückfall konnten die Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm ein Rituximab-Therapieregime erhielten, 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 2 bis 3 Gaben Rituximab, auf den Behandlungseffekt zu Woche 52 auswirkt. Darauf deutet im Endpunkt anhaltende Remission (definiert als Remission in Woche 26 und Woche 52 ohne Rezidiv zwischen Woche 26 und Woche 52) ein Vergleich der Gesamtpopulation sowie der

Teilpopulationen mit und ohne Erhaltungstherapie hin: Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation mit Rituximab-Therapieregime, bei der im Vergleichsarm keine Erhaltungstherapie erfolgte, zeigt sich im Endpunkt anhaltende Remission ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Avacopan (eigene, unadjustierte Berechnung von RR [95 %-Konfidenzintervall (95 %-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 $p = 0,024$; p-Werte aus unbedingten exakten Tests [CSZ-Methode nach [19]]). Für die Teilpopulation mit Cyclophosphamid-Therapieregime, bei der eine Erhaltungstherapie erfolgte, zeigt sich im Endpunkt anhaltende Remission dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (eigene, unadjustierte Berechnung von RR [95 %-KI] mit p-Wert: 1,06 [0,76; 1,49] mit $p = 0,773$; p-Wert aus unbedingtem exakten Test [CSZ-Methode nach [19]]). Zu den hierbei angegebenen Ergebnissen aus eigenen, unadjustierten Berechnungen ist anzumerken, dass im Allgemeinen adjustierte Analysen zu bevorzugen sind, sofern diese durchführbar sind; die dafür benötigten Angaben lagen hier nicht vor. Unabhängig davon liegen keine Ergebnisse für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Rituximab-Therapieregime in Modul 4 A vor.

I 3.3 Zusammenfassung

Im Anwendungsgebiet von Avacopan erfolgt regelhaft eine Remissionsinduktions- und Erhaltungstherapie. Für die vorliegende Fragestellung ist daher grundsätzlich der Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 relevant, um die Nachhaltigkeit der Effekte des zentralen Endpunkts im vorliegenden Anwendungsgebiet (Remission) beurteilen zu können. Die vom pU vorgelegten Daten für die Gesamtpopulation sind ebenso wie die (nicht in Modul 4 aufbereiteten) Daten der Teilpopulationen mit Cyclophosphamid- und Rituximab-Therapieregime für die Nutzenbewertung nicht geeignet. 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. Es liegen somit keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime bei Erwachsenen mit schwerer aktiver GPA oder MPA liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es 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.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

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 im Jahr 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime 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.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
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. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65(1): 1-11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>.
6. Vifor Pharma. Tavneos 10 mg Hartkapseln [online]. 01.2025 [Zugriff: 04.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Roche. MabThera i.v. [online]. 06.2025 [Zugriff: 04.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Baxter. Endoxan [online]. 04.2024 [Zugriff: 04.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes AVWG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. Kidney Int 2024; 105(3S): S71-S116. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.008>.

10. Holle JU, Kubacki T, Aries P 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.
11. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024; 83(1): 30-47. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764>.
12. Biddle K, Jade J, Wilson-Morkeh H et al. The 2025 British Society for Rheumatology management recommendations for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2025; 64(8): 4470-4494. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaf240>.
13. 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>.
14. UK and Ireland Vasculitis Rare Disease Group. BVAS [online]. 2025 [Zugriff: 18.11.2025]. URL: <https://ukivas.ndorms.ox.ac.uk/bvas>.
15. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum* 2001; 44(4): 912-920. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200104\)44:4<912::AID-ANR148>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200104)44:4<912::AID-ANR148>3.0.CO;2-5).
16. 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.
17. Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020; 382(7): 622-631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803537>.
18. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 221-232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>.
19. 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).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Avacopan

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch](Avacopan OR CCX-168)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Avacopan* OR CCX168 OR CCX-168 OR (CCX 168)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Avacopan, CCX168, CCX-168 [Contain any of these terms]

I Anhang B Charakteristika der Studie ADVOCATE

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Avacopan + Rituximab- / Cyclophosphamid-Therapieregime vs. Prednison + Rituximab- / Cyclophosphamid-Therapieregime (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ADVOCATE	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre ^b) mit neu diagnostizierter oder rezidivierter GPA oder MPA ^{c, d, e} <ul style="list-style-type: none"> erforderliche Behandlung mit Rituximab oder Cyclophosphamid eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m^{2f} zum Screening 	<ul style="list-style-type: none"> Avacopan + <ul style="list-style-type: none"> Rituximab oder Cyclophosphamid, gefolgt von Azathioprin / Mycophenolat \pm Glukokortikoide (N = 166) Prednison + <ul style="list-style-type: none"> Rituximab oder Cyclophosphamid, gefolgt von Azathioprin / Mycophenolat \pm Glukokortikoide (N = 165) 	Screening: bis zu 2 Wochen Behandlung: 52 Wochen oder bis Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder aus Sicherheitsgründen oder Rücknahme der Einwilligung Beobachtung: 8 Wochen nach Ende der doppelblinden Behandlung	143 Studienzentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich 03/2017–11/2019	primär: Remission zu Woche 26, anhaltende Remission von Woche 26 bis 52 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Avacopan + Rituximab- / Cyclophosphamid-Therapieregime vs. Prednison + Rituximab- / Cyclophosphamid-Therapieregime (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Der Einschluss Jugendlicher (12 bis 17 Jahre) war erlaubt, wenn dies im jeweiligen Zentrum zugelassen war. Insgesamt wurden 3 Jugendliche (2 im Interventionsarm und 1 im Vergleichsarm) eingeschlossen.</p> <p>c. Diagnose einer GPA oder MPA nach der revidierten Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz, aktuell oder in der Vergangenheit ANCA-positiv (MPO oder PR3)</p> <p>d. mindestens 1 der folgenden Kriterien musste erfüllt sein: ≥ 1 schwerwiegendes Item oder ≥ 3 weniger schwerwiegende Items oder mindestens die 2 nierenbezogenen Items Hämaturie und Proteinurie im BVAS</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit alveolärer Hämorrhagie, die eine invasive Beatmungsunterstützung erfordert, oder mit einer Leberfunktionsstörung durften nicht eingeschlossen werden.</p> <p>f. gemäß MDRD-Formel für Erwachsene und modifizierter Schwartz-Formel für Jugendliche</p> <p>ANCA: anti-neutrophile, zytoplasmatische Antikörper; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; MPO: Myeloperoxidase; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PR3: Proteinase 3; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avacopan + Rituximab- / Cyclophosphamid-Therapieregime vs. Prednison + Rituximab- / Cyclophosphamid-Therapieregime (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ADVOCATE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 0 bis 52: Avacopan 30 mg, oral 2-mal täglich + ▪ Woche 0, 1, 2, 3: Rituximab 375 mg/m² i. v.^a oder ▪ Woche 0, 2, 4, 7, 10, 13: Cyclophosphamid 15 mg/kg i. v.^b ab Woche 15: Azathioprin / Mycophenolat^c oder ▪ Woche 0 bis Ende Woche 14: Cyclophosphamid 2 mg/kg/Tag oral^d ab Woche 15: Azathioprin / Mycophenolat^c + ▪ Prednison-Placebo über 20 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 0 bis 52: Avacopan-Placebo + ▪ Woche 0, 1, 2, 3: Rituximab 375 mg/m² i. v.^a oder ▪ Woche 0, 2, 4, 7, 10, 13: Cyclophosphamid 15 mg/kg i. v.^b ab Woche 15: Azathioprin / Mycophenolat^c oder ▪ Woche 0 bis Ende Woche 14: Cyclophosphamid 2 mg/kg/Tag oral^d ab Woche 15: Azathioprin / Mycophenolat^c + ▪ Prednison Dosisreduktion über 20 Wochen, oral^e
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avacopan / Avacopan-Placebo: Dosisreduktion und -unterbrechung war möglich ▪ Cyclophosphamid: patientenindividuelle Dosisreduzierung war möglich. ▪ Prednison / Prednison-Placebo: Dosisunterbrechung während einer nicht im Rahmen der Studienmedikation angewendeten Glukokortikoid-Behandlung (i. v. und/oder oral) wegen eines Rückfalls bis zur Stabilisierung des Gesundheitszustands 		
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dialyse, Plasmaaustausch, Cyclophosphamid ≤ 12 Wochen vor Screening ▪ Nierentransplantation ▪ > 3000 mg Methylprednisolon-Äquivalent i. v. ≤ 4 Wochen vor Screening und während des Screeningzeitraums^f ▪ > 10 mg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent oral für > 6 Wochen vor Screening ▪ Rituximab oder anderer B-Zell-Antikörper ≤ 52 Wochen vor Screening, bei B-Zell-Rekonstruktion ≤ 26 Wochen vor Screening ▪ TNF-α-Antagonisten, Abatacept, Alemtuzumab, i. v. Immunglobuline, Belimumab, Tocilizumab, Eculizumab ≤ 12 Wochen vor Screening und während der Studie ▪ starke CYP3A4-Induktoren ▪ Avacopan ▪ andere Prüfpräparate ≤ 30 Tage vor Screening oder ≤ 5 Halbwertszeiten der letzten Dosis des Prüfpräparates 		
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung von Rückfällen, Verschlimmerung der Erkrankung oder Nichtansprechen ▪ zusätzlich zur Studienmedikation verabreichte Glukokortikoide^g ▪ Magenschutz, Prophylaxe gegen Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Osteoporose, Übelkeit ▪ starke Inhibitoren des CYP3A4-Enzyms^h 		

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avacopan + Rituximab- / Cyclophosphamid-Therapieregime vs. Prednison + Rituximab- / Cyclophosphamid-Therapieregime (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A4-Induktoren ▪ Mycophenolatmofetilⁱ ▪ Allopurinol^j ▪ Methotrexat ▪ immunsuppressive Arzneimittel ▪ andere Prüfpräparate 	
	<p>a. Bei der ersten Rituximab-Infusion wurden 100 mg Methylprednisolon oder ein Äquivalent verabreicht, bei den folgenden Infusionen war eine Prämedikation mit Glukokortikoiden erlaubt, vor jeder Rituximab-Infusion wurde eine Prämedikation mit Paracetamol und einem Antihistaminikum empfohlen.</p> <p>b. bis maximal 1,2 g, abhängig von Alter, eGFR, Leukozytenzahl und Leukozyten-Nadir zwischen 2 Dosen Cyclophosphamid</p> <p>c. 1 mg/kg/Tag Azathioprin oral mit Auftitrierung der Dosis bis auf 2 mg/kg/Tag nach 2 Wochen; bei Unverträglichkeit von Azathioprin war Mycophenolatmofetil in einer Zieldosis von 2 g/Tag erlaubt; bei Unverträglichkeit oder Nichtverfügbarkeit von Mycophenolatmofetil war magensaftresistentes Mycophenolat-Natrium in einer Zieldosis von 1440 mg/Tag erlaubt</p> <p>d. bis maximal 200 mg/Tag, abhängig von Alter, eGFR, Leukozytenzahl und Leukozyten-Nadir zwischen 2 Dosen Cyclophosphamid</p> <p>e. Startdosen Prednison: 60 mg/Tag bei Körpergewicht \geq 55 kg, 45 mg/Tag bei Körpergewicht $<$ 55 kg, 30 mg/Tag bei Jugendlichen mit Körpergewicht \leq 37 kg; Ausschleichen beginnend an Tag 1 gemäß dem im Protokoll festgelegten Zeitplan über 20 Wochen auf 0 mg</p> <p>f. i. v. angewendete Glukokortikoide während des Screenings erlaubt, solange verabreichte Gesamtdosis \leq 3000 mg Methylprednisolon-Äquivalent über den 4-wöchigen Zeitraum vor Screening und während des Screenings betrug</p> <p>g. nicht im Rahmen der Studienmedikation angewendete Glukokortikoide sollten möglichst vermieden werden, waren aber nach folgenden Richtlinien erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ \leq 20 mg/Tag orales Prednison während des Screeningzeitraums, auszuschleichen ab Behandlungsbeginn über 4 Wochen ▫ Glukokortikoide i. v. oder oral mit Ausschleichen abhängig vom Gesundheitszustand, wenn vor Studienbeginn \geq 1 schwerwiegendes Item im BVAS vorlag und sich keine Stabilisierung oder Besserung innerhalb der ersten 4 Wochen der Studie zeigte ▫ \leq 20 mg/Tag Prednison-Äquivalent oral über \leq 2 Wochen bei Verschlechterung ohne Neuauftreten von einem schwerwiegenden Item im BVAS ▫ Glukokortikoide i. v. (0,5–1 g/Tag Methylprednisolon für 3 Tage) und / oder Glukokortikoide oral (mit Ausschleichen abhängig vom Gesundheitszustand) bei Verschlechterung der Krankheit mit Neuauftreten eines schwerwiegenden Items im BVAS oder Rückfall ▫ \leq 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent mit Ausschleichen zum frühestmöglichen Zeitpunkt, wenn die Prednison-Dosis aufgrund einer Nebenniereninsuffizienz nicht auf 0 mg ausgeschlichen werden konnte <p>h. Verwendung nur wenn unbedingt notwendig und unter Nebenwirkungsmonitoring</p> <p>i. außer als Ersatz für Azathioprin</p> <p>j. als Begleitmedikation zu Azathioprin</p> <p>BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Tabelle 9: Dosisreduktionsschema für Prednison bei Erwachsenen in der Studie ADVOCATE

Tag	Intervention alle	Vergleich	
		≥ 55 kg	< 55 kg
1 bis 7	0	60 mg	45 mg
8 bis 14	0	45 mg	45 mg
15 bis 21	0	30 mg	30 mg
22 bis 42	0	25 mg	25 mg
43 bis 56	0	20 mg	20 mg
57 bis 70	0	15 mg	15 mg
71 bis 98	0	10 mg	10 mg
99 bis 140	0	5 mg	5 mg
≥ 141	0	0	0

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung

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

Spezielle Patientengruppen

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Es ist keine Dosisanpassung basierend auf der Nierenfunktion erforderlich.

Avacopan wurde nicht untersucht bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis mit einer eGFR unter 15 ml/min/1,73 m², die dialysepflichtig sind, eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen.

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Lebertoxizität

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

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

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

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

Blut und Immunsystem

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

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

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

Schwerwiegende Infektionen

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

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

Pneumocystis jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe

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

Immunisierung

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

Angioödem

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

Bei Vorliegen eines Angioödems muss Avacopan abgesetzt werden.

Wechselwirkung mit starken CYP3A4-Induktoren

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

Herzerkrankungen

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

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

Maligne Erkrankungen

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.10	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.16
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.19
II 4 Literatur	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.16

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoid
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HBV	Hepatitis-B-Virus
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
MPA	mikroskopische Polyangiitis
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopische Polyangiitis (MPA) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schwerer, aktiver GPA oder MPA angewendet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass Avacopan eine wirksame und sichere Therapieoption für die Behandlung schwerer, aktiver GPA und MPA darstelle. Bisherige Behandlungsoptionen würden oft mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergehen. Es bestehe daher ein hoher ungedeckter Bedarf an wirksamen und zielgerichteten Therapieoptionen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Dabei orientiert er sich an seinem Vorgehen für Herleitungsweg B aus dem Dossier zu dem früheren Verfahren zu Avacopan aus dem Jahr 2022 [2] im selben Anwendungsgebiet.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
1	Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA als stationäre Hauptdiagnose im Jahr 2023	-	492
2	Patientinnen und Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt von > 1 Tag	-	310
3	Spanne zur Berücksichtigung von Unsicherheit aufgrund fehlender Adjustierung	± 10	279–341
4	Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung	-	2654–3244
5	GKV-Anteil	88,7	2328–2845
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: mikroskopische Polyangiitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA als stationäre Hauptdiagnose im Jahr 2023

Grundlage für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA als stationäre Hauptdiagnose bildet eine Analyse von GKV-Routinedaten aus der Datenbank der BARMER Krankenkasse mit etwa 8,9 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland. Hierfür wurden alle Versicherten herangezogen, für die mindestens 1 stationäre Hauptdiagnose mit M31.3 (GPA) oder M31.7 (MPA) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) im Analysejahr 2023 dokumentiert wurde [3]. Mehrfachzählungen wurden dadurch ausgeschlossen, dass jede Patientin bzw. jeder Patient nur einmal pro Jahr berücksichtigt wurde [3].

Unter Voraussetzung dieser Einschlusskriterien werden 492 Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA (n = 294 mit GPA; n = 198 mit MPA) in der BARMER Datenbank, die im Jahr 2023 stationär behandelt wurden, identifiziert.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt von > 1 Tag

Gemäß der Operationalisierung des pU liegt eine schwere und aktive Form der Erkrankung nur bei jenen Patientinnen und Patienten vor, die einen Krankenhausaufenthalt von mehr als 1 Tag aufweisen. Hierfür werden alle Patientinnen und Patienten mit nur 1 stationärem Aufenthaltstag (identifiziert über den Diagnosebezogenen-Fallgruppen[DRG]-Code I66H „Andere Erkrankungen des Bindegewebes oder Frakturen an Becken und Schenkelhals, ein Belegungstag“) von der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 abgezogen.

Demnach ergeben sich 310 Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA (n = 191 mit GPA; n = 119 mit MPA) und einem mehrtägigen stationären Aufenthalt, die somit laut pU eine schwere, aktive Form der Erkrankung aufweisen.

Schritt 3: Spanne zur Berücksichtigung von Unsicherheit

In der vorangegangenen Bewertung der Herleitung der Patientenzahlen im Rahmen des 1. Nutzenbewertungsverfahrens zu Avacopan im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022 [4] wurde eine fehlende Adjustierung bei der Betrachtung des Datensatzes einer Krankenkasse und damit einhergehend Unsicherheit in Hinblick auf die Repräsentativität der Stichprobe angemerkt. Um dieser Unsicherheiten Rechnung zu tragen, nimmt der pU pauschal eine Spanne von $\pm 10\%$ der Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt an und bestimmt so eine Anzahl von 279 bis 341 Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA (n = 172 bis 210 mit GPA; n = 107 bis 131 mit MPA), die eine schwere, aktive Form der Erkrankung aufweisen.

Schritt 4: Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung

Auf Basis der Gesamtanzahl der BARMER Versicherten von etwa 8,9 Millionen Versicherten [3] rechnet der pU das Ergebnis aus Schritt 3 auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland (laut pU: 84 669 326 Personen) für das Jahr 2023 hoch und ermittelt eine Anzahl von 2654 bis 3244 Patientinnen und Patienten in Deutschland.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,7 % (Angaben des pU, Ergebnisse der GKV-Statistik KM [5]) ermittelt der pU eine Anzahl von 2328 bis 2845 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden maßgebliche Gründe aufgeführt.

Zu den Schritten 1 bis 3: Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA als stationäre Hauptdiagnose im Jahr 2023 und mit einem Krankenhausaufenthalt von > 1 Tag unter Berücksichtigung von Unsicherheit

Folgende maßgebliche Kritikpunkte aus dem 1. Nutzenbewertungsverfahren zu Avacopan, die bereits in der vorherigen Dossierbewertung [4] näher erläutert wurden, bleiben bestehen:

- eine Unsicherheit, inwieweit die gewählte Operationalisierung des pU über den stationären Aufenthalt von > 1 Tag diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer schweren und aktiven Form der Erkrankung hinreichend umfassend und spezifisch erfasst.

- eine Unsicherheit bezüglich der Routinedatenanalyse auf Grundlage der Betrachtung des Datensatzes einer einzigen Krankenkasse, da sich aufgrund einer weiterhin fehlenden Adjustierung nicht die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population beispielsweise hinsichtlich der Morbiditätsstruktur abschließend bewerten lässt. Hierfür veranschlagt der pU pauschal eine Spanne in Höhe von $\pm 10\%$ für die er keine Quelle liefert.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Der pU orientiert sich größtenteils an Herleitungsweg B (Obergrenze des früheren Verfahrens) seines Vorgehens zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation analog zum 1. Nutzenbewertungsverfahren von Avacopan im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022 [2,4] und nimmt zusätzlich an einigen Stellen Änderungen vor. Insgesamt liegen die aktuellen Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation (2328 bis 2845) höher als die Patientenzahlen, die im vorherigen Verfahren beschlossen (ca. 2180 bis 2280 [6]) und als unsicher bewertet wurden. Es liegen insbesondere folgende Abweichungen vor:

- Herleitungsweg A (Untergrenze des früheren Verfahrens) aus dem vorangegangenen Verfahren basierend auf einem Datensatz aus dem Datenbrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) zu voll- und teilstationären Krankenhausleistungen wurde im aktuellen Verfahren nicht berücksichtigt,
- höhere Patientenzahlen aufgrund eines aktuelleren Datenjahres im vorliegenden Verfahren (2023 statt 2020 im vorherigen Verfahren) für die Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der BARMER Krankenkasse, sowie
- die Anwendung eines pauschalen Anteilswertes von $\pm 10\%$ in Schritt 3 zur Berücksichtigung der fehlenden Adjustierung im Rahmen der Routinedatenanalyse, der nicht mit Quellen belegt ist.

Insgesamt stellt die vorliegende Berechnung trotz der Anwendung eines pauschalen Anteilswertes von $\pm 10\%$ eine bessere und aktuellere Schätzung im Vergleich zum vorherigen Verfahren von Avacopan dar. Die Unsicherheitsaspekte von Herleitungsweg B aus dem vorherigen Verfahren bleiben bestehen (siehe hierzu auch die Dossierbewertung [4]).

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Fälle mit GPA und MPA in den nächsten 5 Jahren weitestgehend stabil bleibt und schreibt die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV (siehe oben) auf Basis des jeweiligen Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt für Deutschland für die Jahre 2024 bis 2029 fort. Dieser basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) [7]. Für das Jahr 2029 schätzt der pU für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 2340 bis 2860 Patientinnen und Patienten.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Avacopan	Erwachsene mit schwerer, aktiver GPA oder MPA	2328–2845	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind u. a. <ul style="list-style-type: none"> ▪ die vom pU gewählte Operationalisierung einer schweren, aktiven Krankheitsform und ▪ die fehlende Adjustierung im Rahmen der Routinedatenanalyse und Veranschlagung einer pauschalen Anteilsspanne von $\pm 10\%$.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: mikroskopische Polyangiitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) hat für Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (GC) (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA) oder
- Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit GC

Der pU berücksichtigt im Rahmen der zu bewertenden Therapie von Avacopan in Kombination mit Rituximab- oder Cyclophosphamid keine Erhaltungstherapie. Gemäß der Fachinformation von Avacopan [1] folgt auf eine Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid eine Erhaltungsphase mit oralem Azathioprin oder Mycophenolatmofetil. Azathioprin und Mycophenolatmofetil stellt der pU nach eigener Aussage nicht dar, da die Wirkstoffe nicht für das zu bewertende Anwendungsgebiet zugelassen seien. Auf Basis der Fachinformation von Avacopan [1] wären die Kosten einer Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder Mycophenolatmofetil jedoch quantifizierbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass Rituximab gemäß der Fachinformation als Erhaltungstherapie nach Remissionsinduktion mit Rituximab oder anderen Standard-Immunsuppressiva zugelassen ist [8] und laut S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Version 1.1) zur Remissionserhaltung angewendet werden soll (Empfehlungsgrad A) [9]. Bei Berücksichtigung einer Erhaltungstherapie können die Kosten für die zu bewertende Kombinationstherapie höher liegen, als vom pU veranschlagt.

Für GC (Prednison) geht der pU davon aus, dass die Höhe und Dauer der Dosierung von GC abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen der Patientin bzw. des Patienten ist. Als Annäherung entnimmt er der S3-Leitlinie für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßigen Vergleichstherapien ein vom Gewicht abhängiges Behandlungsschema für eine Ausschleichtherapie der GC gemäß der PEXIVAS-Studie im reduzierten Dosisarm [9]. Dieses Vorgehen ist in Hinblick auf den Hinweis des G-BA, dass die GC-Dosis in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid schrittweise reduziert werden soll, für die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie grundsätzlich nachvollziehbar.

Der pU macht Angaben für das 1. Behandlungsjahr. In der vorliegenden Bewertung werden daher ausschließlich Angaben zum 1. Behandlungsjahr dargestellt und bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamidschema (intravenös und peroral) entsprechen der Fachinformation von Avacopan (siehe auch Abschnitt 5.1) [1]. Dabei ist folgendes zu beachten:

Da für Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamidschema in der Fachinformation [1] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Cyclophosphamid (intravenös; alle 2 bis 3 Wochen für insgesamt 13 Wochen) veranschlagt der pU 4,3 bis 6,5 Behandlungstage. Dies entspricht den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA im 1. Nutzenbewertungsverfahren zu Avacopan [10]. Sofern die erstmalige Gabe in der 1. Woche des 13-wöchigen Behandlungszeitraums erfolgt, können 5 bis 7 Behandlungstage innerhalb der 13 Wochen stattfinden.

Für GC (Prednison) zieht der pU das Behandlungsschema für eine Ausschleichtherapie der GC gemäß der PEXIVAS-Studie im reduzierten Dosisarm aus der S3-Leitlinie [9] heran. Gemäß der Fachinformation ist GC nur anzuwenden, wenn klinisch indiziert [1] (siehe hierzu insbesondere Abschnitt II 2.2).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen weitgehend den Fachinformationen [8,11] bzw. im Fall von Prednison dem Behandlungsschema für eine Ausschleichtherapie der GC gemäß der PEXIVAS-Studie im reduzierten Dosisarm aus der S3-Leitlinie [9]. Dabei ist folgendes zu beachten:

Für die Induktionsphase von Cyclophosphamid geht der pU unter Verweis auf die Fachinformation [11] von einer monatlichen Gabe (intravenös, 12 Behandlungstage) bzw. von einer täglichen Gabe (oral, 365 Behandlungstage) für das 1. Behandlungsjahr aus. Laut Fachinformation [11] erfolgt die Behandlung mit Cyclophosphamid für die orale Darreichungsform täglich mit einer Dosis von 2 mg/kg bei GPA, wohingegen für die intravenöse Darreichungsform spezifische Angaben zu den Intervallabständen zwischen den Gaben fehlen. Der Fachinformation lässt sich hierzu lediglich entnehmen, dass sich die Therapiedauer bzw. die Intervallabstände u. a. nach dem angewandten Kombinationstherapieregime, dem allgemeinen Gesundheitszustand sowie den Organfunktionen richten. Der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Version 1.1) [9] kann für die Remissionsinduktion von Cyclophosphamid

(intravenös) der Behandlungsmodus gemäß CYCLOPS-Protokoll entnommen werden. Demnach sind in der Regel 6 intravenöse Infusionen ausreichend. Bei einem Teilansprechen nach 6 Infusionen kann die Infusionsanzahl auf bis zu 12 Infusionen ausgeweitet werden. Dabei werden die ersten 3 Infusionen in einem Abstand von 14 Tagen, die weiteren Infusionen mit einem Abstand von 21 Tagen verabreicht [9]. Für die orale Darreichungsform beträgt die Dauer der Induktionstherapie laut S3-Leitlinie in der Regel 3 Monate bis zum Eintritt in die Remission [9]. Unter Berücksichtigung dieser abweichenden Behandlungsschemata (intravenös: 6 bis 12 Behandlungstage; oral: 84 Behandlungstage [entspricht einer täglichen Gabe für 3 Monate à 28 Tagen]) würde sich für die orale Darreichungsformen eine niedrigere Anzahl an Behandlungstagen und für die intravenöse Darreichungsform eine niedrigere Untergrenze ergeben, die der pU nicht berücksichtigt.

Laut Fachinformation [8] wird Rituximab in der Induktionstherapie wöchentlich über einen Zeitraum von 4 Wochen verabreicht. Die nachfolgende Erhaltungstherapie darf frühestens 16 Wochen nach der letzten Infusion von Rituximab bzw. muss nach Induktion einer Remission mit anderen Standard-Immunsuppressiva (hier Cyclophosphamid) innerhalb von 4 Wochen nach der Krankheitsremission eingeleitet werden und erfolgt laut Fachinformation [8] mit 2 intravenösen Infusionen von je 500 mg Rituximab im Abstand von 2 Wochen gefolgt von einer intravenösen Infusion von 500 mg alle 6 Monate. Die Behandlung mit Rituximab soll dabei laut Fachinformation nach Erreichen einer Remission über eine Dauer von mindestens 24 Monaten (bis zu 5 Jahre bei erhöhtem Rezidivrisiko) fortgesetzt werden [8]. Für Rituximab in der Erhaltungstherapie veranschlagt der pU zur Kostenberechnung insgesamt 3 Behandlungstage im 1. Jahr. Dies ist bei einer vorangegangenen Induktionstherapie mit Rituximab (und 16-wöchiger Pause zwischen der letzten Infusion von Rituximab und Start der Erhaltungstherapie) nachvollziehbar. In der vom pU berechneten Behandlungsdauer wird die Möglichkeit einer längeren Pause zwischen Induktions- und Erhaltungstherapie sowie eine Induktion mit Cyclophosphamid, für die der pU implizit von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr ausgeht, nicht berücksichtigt. Bei deren Berücksichtigung kann die Anzahl der Behandlungstage für die Erhaltungsphase im 1. Jahr niedriger liegen.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,8,11] bzw. im Fall von Prednison dem Behandlungsschema für eine Ausschleichtherapie der GC gemäß der PEXIVAS-Studie im reduzierten Dosisarm aus der S3-Leitlinie [9]. Dabei ist folgendes zu beachten:

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Avacopan und Rituximab (in der Erhaltungsphase) – richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht (KG). Die KOF von 1,91 m² berechnet der pU nach eigener Angabe mittels der DuBois-Formel

unter Verwendung des durchschnittlichen KG eines Erwachsenen von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm laut Mikrozensus 2021 [12].

Für Cyclophosphamid (oral) berechnet der pU auf Basis des KG einen Verbrauch pro Gabe von 154 mg. Unter Verweis auf die Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Avacopan aus dem Jahr 2022 [10] rundet der pU den Verbrauch pro Gabe auf 150 mg ab. Für Cyclophosphamid (intravenös) nimmt der pU einen Verbrauch pro Gabe von 500 bis 1000 mg/m² an, dies entspricht der Fachinformation [11]. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich der S3-Leitlinie [9] ein Verbrauch von 15 mg/kg KG basierend auf dem CYCLOPS-Protokoll entnehmen lässt.

Eine kürzere Erhaltungsphase von Rituximab im 1. Jahr, durch eine längere Pause zwischen Remissionsinduktion und -erhaltung von Rituximab bzw. einer Induktion mit Cyclophosphamid, kann zudem zu einem geringeren Jahresverbrauch von Rituximab im Rahmen der Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie führen (siehe Abschnitt II 2.1).

Für GC (Prednison) ist die Dosierung für eine Ausschleichtherapie der GC gemäß der PEXIVAS-Studie im reduzierten Dosisarm laut S3-Leitlinie [9] abhängig vom KG (< 50 kg, 50 bis 75 kg sowie > 75 kg) und der Therapiewoche. Der pU macht Angaben in Form einer Spanne zum Verbrauch für Patientinnen und Patienten mit einem KG von > 75 kg als Untergrenze bis < 50 kg als Obergrenze. Es ist ausschließlich die Dosierung für ein KG von > 75 kg anzusetzen, da dies für Erwachsene mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg maßgeblich ist [12]. Bei der Berechnung des Verbrauchs berücksichtigt der pU für Patientinnen und Patienten mit einem KG von > 75 kg nicht ausreichend Packungen à 5 mg (100 Stück pro Packung), weshalb die tatsächlichen Kosten für die Patientinnen und Patienten mit einem KG von > 75 kg höher liegen, als vom pU veranschlagt. Für den Verbrauch von GC (Prednison) im Rahmen der zu bewertenden Kombinationstherapie mit Avacopan ist denkbar, dass der Verbrauch von GC niedriger liegt als im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da der Einsatz von Avacopan im Rahmen der Remissionsinduktion gemäß S3-Leitlinie dazu erwogen werden kann, um die kumulative GC-Dosis zu reduzieren [9].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten sämtlicher Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2025 wieder. Dabei ist Folgendes zu beachten:

Für Cyclophosphamid (intravenös, in Kombination mit Avacopan) steht für die Obergrenze eine wirtschaftlichere Stückelung (je 1-mal 1000 mg und 200 mg pro Gabe) mit weniger Verwurf zu Verfügung, als vom pU veranschlagt (3-mal 500 mg pro Gabe).

Für die Behandlung mit GC im Rahmen der zu bewertenden Therapie als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU den Wirkstoff Prednison an, der auch bei der Zulassungsstudie als GC herangezogen wurde. Je nach Wahl des Wirkstoffes können die Kosten für GC abweichen. Zudem veranschlagt er für Prednison (Tabletten zu 10 mg) einen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags, der nicht zu veranschlagen ist, da für dieses Präparat ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er den Fachinformationen [1,8,11,13] entnimmt, sind größtenteils nachvollziehbar.

Bei allen Therapien mit Rituximab setzt der pU Kosten für eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV), die vor dem Beginn der jeweiligen Behandlung durchgeführt wird, sowie Kosten für eine Prämedikation (Paracetamol, Dimetinden und Methylprednisolon) an. Die Angabe des pU zur Testung auf HBV ist nachvollziehbar. Die Berücksichtigung der Prämedikation im Rahmen der zu bewertenden Kombinationstherapie mit Rituximab entspricht den Tragenden Gründen zum Beschluss des vorherigen Verfahrens zu Avacopan [10]. Für die Prämedikation von Rituximab im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist eine Prämedikation laut Fachinformation von Rituximab [8] nicht zwingend erforderlich. Zudem ist u. a. darauf hinzuweisen, dass für Methylprednisolon mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (6-mal 16 mg und 1-mal 4 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung dargestellt werden kann, als vom pU veranschlagt.

Für Rituximab und Cyclophosphamid können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. für Infusionen) angesetzt werden, die sich aus den Fachinformationen ergeben und der pU nicht veranschlagt [8,11].

Bei Rituximab und Cyclophosphamid (intravenös) setzt der pU für die Herstellung parenteraler Lösungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU sind je applikationsfertiger Einheit zum Stand 01.06.2025 plausibel [14].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen bei allen Kombinationstherapien aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie aus Kosten gemäß Hilfstaxe.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 74 215,74 € bis 85 317,27 € für das 1. Behandlungsjahr. Die Kosten beziehen sich dabei in der Untergrenze auf Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (oral) und Prednison bzw. in der Obergrenze auf Avacopan in Kombination mit Rituximab und Prednison. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowie die Angabe zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind im Rahmen einer Induktionstherapie (in der Größenordnung) plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU höher liegen (siehe Abschnitt II 2.4). Bei Berücksichtigung einer Erhaltungstherapie können die Kosten für die zu bewertende Therapie höher liegen, als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt II 2).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU ermittelt für die Therapie mit Cyclophosphamid (intravenös oder oral, Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit GC Jahrestherapiekosten in Höhe von 6242,28 € bis 7309,73 € für das 1. Behandlungsjahr. Die Kosten beziehen sich dabei in der Induktionsphase mit Cyclophosphamid auf die orale Darreichungsform (Untergrenze) bzw. die intravenöse Darreichungsform (Obergrenze). Hierfür sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe auf Basis des von ihm veranschlagten Behandlungsmodus (in der Größenordnung) plausibel. Bei Berücksichtigung der Behandlungsdauer von Cyclophosphamid gemäß CYCLOPS-Protokoll aus der S3-Leitlinie und unter Berücksichtigung daraus resultierender Abweichungen für die anschließende Rituximab-Erhaltungstherapie (siehe Abschnitt II 2.1 und II 2.2) sind die Arzneimittelkosten für die Untergrenze überschätzt und für die Obergrenze plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Der pU ermittelt für die Therapie mit Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit GC Jahrestherapiekosten von 16 776,01 € bis 16 790,55 €. Hierfür sind die Angaben auf Basis des von ihm veranschlagten Behandlungsmodus zu den Arzneimittelkosten trotz der Aspekte zur Berechnung des Verbrauchs von GC (siehe Abschnitt II 2.2) und die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe (in der Größenordnung) plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^b	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime	Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA	74 211,24 ^c –84 806,58 ^d	4,50 ^c –110,69 ^d	0 ^c –400,00 ^d	74 215,74 ^c –85 317,27 ^d	Die Angaben beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind im Rahmen einer Induktionstherapie (in der Größenordnung) plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Bei Berücksichtigung einer Erhaltungstherapie können die Kosten höher liegen, als vom pU veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit GC ^{e, f}	Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA	5703,54 ^g –5836,09 ^h	106,19	300,00 ^h –1500,00 ^g	6242,28 ^h –7309,73 ^g	Die Angaben beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe auf Basis des von ihm veranschlagten Behandlungsmodus (in der Größenordnung) plausibel. Bei Berücksichtigung der Behandlungsdauer von Cyclophosphamid gemäß CYCLOPS-Protokoll aus der S3-Leitlinie und unter Berücksichtigung daraus resultierender Abweichungen für die anschließende Rituximab-Erhaltungstherapie sind die Arzneimittelkosten für die Untergrenze überschätzt und für die Obergrenze plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können insgesamt von den Angaben des pU abweichen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^b	Kommentar
Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit GC ^e	Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA	15 921,50–15 936,04	154,51	700,00	16 776,01–16 790,55	Die Angaben beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die Angaben auf Basis des von ihm veranschlagten Behandlungsmodus zu den Arzneimittelkosten sind trotz der Aspekte zur Berechnung des Verbrauchs von GC sowie den Kosten gemäß Hilfstaxe (in der Größenordnung) plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können insgesamt von den Angaben des pU abweichen.
<p>a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU b. Angaben des pU c. mit Cyclophosphamid (oral) und GC als Kombinationspartner von Avacopan d. mit Rituximab und GC als Kombinationspartner von Avacopan e. Der pU wählt für GC den Wirkstoff Prednison. f. nur für Patientinnen und Patienten mit GPA g. basierend auf der intravenösen Darreichungsform für Cyclophosphamid gefolgt von Rituximab h. basierend auf der oralen Darreichungsform für Cyclophosphamid gefolgt von Rituximab GC: Glukokortikoide; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: mikroskopische Polyangiitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich zu verschiedenen Faktoren, u. a. zu Kontraindikationen, die die Versorgungsanteile von Avacopan beeinflussen können. Der pU gibt an, dass Behandlungen sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich zu erwarten seien, wobei er aufgrund des Krankheitsbildes annimmt, dass die Behandlung zunächst im stationären Bereich gestartet und anschließend im ambulanten Bereich fortgesetzt wird. Eine Bestimmung der Versorgungsanteile sei laut pU auf Basis dieser Angaben allerdings nicht möglich, weshalb er keine Quantifizierung vornimmt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. Fachinformation Tavneos 10 mg Hartkapseln. 01.2025.
2. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland. Avacopan (Tavneos); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 19.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/798/#dossier>.
3. Barmer. Avacopan - Bestimmung der AMNOG-Patientenpopulation. 2023.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-05_avacopan_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) - Ergebnisse der GKV-Statistik KM. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vortherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 10.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5616/2022-09-15_AM-RL-XII_Avapritinib_D-798_BAnz.pdf.
7. Statistisches Bundesamt. Genesis Online - Statistiken [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
8. Reddy Holding. Fachinformation Ituxredi 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 11.2024.

9. Holle JU, Kubacki T, Aries P 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.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2022 [Zugriff: 29.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8860/2022-09-27_AM-RL-XII_Avacopan_D-778_TrG.pdf.

11. Baxter Deutschland. Fachinformation Endoxan. 04.2024.

12. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

13. GALENpharma. Fachinformation Prednison 10 mg GALEN Tabletten. 03.2021.

14. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.