

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Avacopan

Datum der Veröffentlichung: 16. Mai 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Hintergrund	8
1 Fragestellung	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	11
2.3 Endpunkte.....	18
2.3.1 Mortalität.....	19
2.3.2 Morbidität.....	19
2.3.3 Lebensqualität	34
2.3.4 Sicherheit	35
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	38
2.4 Statistische Methoden.....	39
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	41
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	44
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	44
3.2 Mortalität.....	49
3.3 Morbidität.....	49
3.4 Lebensqualität	52
3.5 Sicherheit	53
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	60
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Avacopan.....	60
4.2 Design und Methodik der Studie	60
4.3 Mortalität.....	62
4.4 Morbidität.....	62
4.5 Lebensqualität	63
4.6 Sicherheit	64
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	67
Referenzen	70
Anhang	73
A 1. Ergänzende Endpunkte.....	73
A 2. Erhebungsinstrumente	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ADVOCATE.....	11
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ADVOCATE ...	15
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ADVOCATE	16
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ADVOCATE.....	18
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ADVOCATE	38
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie ADVOCATE.....	41
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ADVOCATE	42
Tabelle 9: Allgemeine Angaben zur Studie ADVOCATE	44
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ADVOCATE; ITT-Population ...	45
Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie ADVOCATE; ITT-Population.....	47
Tabelle 12: Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von ≥ 30 % in mindestens einem Studienarm in der Studie ADVOCATE; ITT-Population.....	47
Tabelle 13: Anwendung von Glukokortikoiden (Gesamtdosis des kumulierten Prednison- Äquivalents in mg) nach Studienphase in der Studie ADVOCATE; ITT-Population	48
Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt „Remission“ in der Studie ADVOCATE; ITT-Population ...	49
Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt „Anhaltende Remission“ in der Studie ADVOCATE; ITT-Population.....	50
Tabelle 16: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anhaltende Remission“ nach AAV-Status (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population.....	50
Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt „Frühe Remission“ in der Studie ADVOCATE; ITT-Population.....	51
Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population.....	51
Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (SF-36) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population.....	52
Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation.....	53
Tabelle 21: UE, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach System- organklasse und Preferred Term in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation ...	54
Tabelle 22: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation	56

Tabelle 23: SUE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation.....	57
Tabelle 24: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach Form der AAV (GPA vs. MPA) in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation.....	58
Tabelle 25: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach AAV-Spezifität (PR3 vs. MPO) in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation.....	58
Tabelle 26: UE von Interesse in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation	59
Tabelle 27: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ADVOCATE	67
Tabelle 28: Ergebnisse zum Endpunkt „Rezidiv“ in der Studie ADVOCATE; Personen mit einer Remission in Woche 26	73
Tabelle 29: Explorative Analyse für die „Zeit bis zum Rezidiv“ in der Studie ADVOCATE; Personen mit Erreichen eines BVAS von 0	73
Tabelle 30: Ergebnisse zum Endpunkt „Glukokortikoid-Toxizität“ (GTI-CWS) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population.....	75
Tabelle 31: Ergebnisse zum Endpunkt „Glukokortikoid-Toxizität“ (GTI-AIS) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population.....	75
Tabelle 32: Ergebnisse zum Endpunkt „Nierenfunktion (eGFR)“ in der Studie ADVOCATE; Personen mit Nierenbeteiligung zu Baseline	76
Tabelle 33: Ergebnisse zum Endpunkt „Albuminurie“ (UACR) in der Studie ADVOCATE; Personen mit Nierenbeteiligung und Albuminurie (UACR ≥ 10 mg/g Kreatinin) zu Baseline.....	76
Tabelle 34: Ergebnisse zum Endpunkt „Organschäden“ (VDI) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population.....	77
Tabelle 35: GTI (Version 2.0) Composite Index, ADVOCATE-Studie [3]	79
Tabelle 36: GTI (Version 2.0), Specific List, ADVOCATE-Studie [3]	80
Tabelle 37: VDI, Studie ADVOCATE [3].....	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zu „Zeit bis zum Rezidiv“ in der Studie ADVOCATE; Personen mit Erreichen eines BVAS von 0	74
Abbildung 2: BVAS, Version 3, ADVOCATE-Studie [3]	78

Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
AIS	Aggregate Improvement Score
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem)
AZA	Azathioprin
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CWS	Cumulative Worsening Score
CYC	Cyclophosphamid
ECSYSVASTRIAL	European Community Concerted Action Group for the Study of Therapeutic Trials in Systemic Vasculitis
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GTI	Glukokortikoid-Toxizitäts-Index
HPF	Hauptgesichtsfeld (High-Power Field)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MCS	Mental Component Summary
MD	Mittelwertdifferenz
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMF	Mycophenolat-Mofetil

MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model Repeated Measures)
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MW	Mittelwert
PR3	Proteinase 3
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
RTX	Rituximab
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SLICC/ACR	Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUSAR	Unerwartete schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkung (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)
UACR	Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin (Urine Albumin Creatinin Ratio)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VDI	Vasculitis Damage Index
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Avacopan (Taveneos®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avacopan zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Avacopan in seiner Sitzung am 10. Mai 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 11. Februar 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 16. Mai 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Avacopan (Tavneos®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung erfolgt gemäß Zulassungsstatus für folgende Indikation [27]:

Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer schweren aktiven Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischen Polyangiitis (MPA).

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 30 mg Avacopan (3 Hartkapseln zu je 10 mg), eingenommen zweimal täglich, morgens und abends, zu den Mahlzeiten.

Avacopan sollte in Kombination mit einer Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapie wie folgt eingenommen werden:

- Rituximab (RTX) als 4 wöchentlich i. v. angewendete Dosen oder
- i. v. oder oral angewendetes Cyclophosphamid (CYC) über 13 oder 14 Wochen, gefolgt von oralem Azathioprin (AZA) oder Mycophenolat-Mofetil (MMF) und
- Glukokortikoide wie klinisch indiziert.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgründe
Studien zum Wirkstoff				
ADVOCATE ¹⁾ (CL010_168)	Ja	Ja	Ja	
CLEAR ²⁾ (CL002_168)	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung einer chronischen Erkrankung mit Avacopan über lediglich 12 Wochen bei gleichzeitigem Vorliegen der ADVOCATE-Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. • Keine, laut FI, vorgesehene Gabe von Avacopan in Kombination mit Glukokortikoiden je nach klinischer Indikation³⁾. • Die Studie liefert keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über die der ADVOCATE-Studie hinausgehen.
CLASSIC ⁴⁾ (CL003_168)	Nein	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung einer chronischen Erkrankung mit Avacopan über lediglich 12 Wochen bei gleichzeitigem Vorliegen der ADVOCATE-Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. • Keine, laut FI, vorgesehene Gabe von Avacopan in Kombination mit Glukokortikoiden je nach klinischer Indikation³⁾. • Die Studie liefert keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über die der ADVOCATE-Studie hinausgehen. • Es wurde eine Publikation der Studie identifiziert [21]. Der pU reicht mit dem Nutzen-dossier keinen Studienbericht (inklusive SAP und Studienprotokoll) ein.

¹⁾ Hauptstudie gemäß EPAR.

²⁾ Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 3-stufige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan bei erwachsenen Personen mit neu diagnostizierten oder rezidierten ANCA-assoziierten Vaskulitiden.

³⁾ Nicht im Rahmen der Studie angewendete Glukokortikoide als Rescue-Therapie sollten möglichst vermieden werden. Eine Anwendung von Glukokortikoiden als Rescue-Therapie wurde während der Behandlungsphase als Therapieversagen gewertet und hatte einen Abbruch der Studienmedikation zur Folge.

⁴⁾ Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 3-armige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan bei erwachsenen Personen mit neu diagnostizierten oder rezidierten ANCA-assoziierten Vaskulitiden.

Abkürzungen: ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan.

Zur Nutzenbewertung für Avacopan herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Avacopan, einschließlich statistischem Analyseplan (SAP) für die für Modul 4 post hoc durchgeführten Analysen [24,28]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [6]
- Studienbericht, einschließlich Studienprotokolle und SAP, der Studie ADVOCATE [2,3,4]
- Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2021; 384:599-609. [10]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Avacopan basiert auf Unterlagen der Zulassungsstudie ADVOCATE (CL010_168). Die Studie und Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ADVOCATE

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan im Vergleich zu Prednison, jeweils in Kombination mit CYC (gefolgt von oralem AZA oder MMF) oder mit RTX bei Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA.</p> <p>In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Avacopan in Kombination mit CYC / RTX und Prednison-Placebo (Avacopan-Arm) oder Avacopan-Placebo in Kombination mit CYC / RTX und Prednison (hoch dosiert) (Prednison-Arm) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den 3 Faktoren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Behandlung mit i. v. angewendetem RTX, i. v. angewendetem CYC oder CYC peroral. 2. ANCA-assoziierte Vaskulitis mit positivem PR3- oder MPO-Nachweis. 3. Neu diagnostizierte oder rezidivierende ANCA-assoziierte Vaskulitis. <p>Studienablauf Die Studie gliedert sich in 3 Phasen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Screening: ≤ 14 Tage 2. Behandlung: 52 Wochen (364 Tage) 3. Follow-up: 8 Wochen (56 Tage)
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer GPA oder MPA nach der revidierten Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz. • Alter ≥ 18 Jahre; Jugendliche (12 bis 17 Jahre) lediglich, wenn Einschluss im Studienzentrum zulässig. • Neu diagnostizierte oder rezidivierende ANCA-assoziierte Vaskulitis, die eine Behandlung mit CYC oder RTX erfordert. • PR3-ANCA-positiv oder MPO-ANCA-positiv. • ≥ 1 schweres Item im BVAS („Major Items“) oder ≥ 3 weniger schwere Items im BVAS („Minor Items“) oder ≥ 2 nierenbezogene Items (darunter Hämaturie und Proteinurie) im BVAS (siehe Endpunkt „Remission“). • eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² (gemäß MDRD-Formel für Erwachsene und modifizierter Schwartz-Formel für Jugendliche).

Charakteristikum	Beschreibung				
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alveoläre Hämorrhagie, die eine invasive Beatmung voraussichtlich über den Zeitpunkt des Screenings hinaus erfordert. • Weitere Multisystem-Autoimmunerkrankung, wie eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom), systemischer Lupus erythematoses, IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch), rheumatoide Vaskulitis, Sjörgen-Syndrom, Antiglomeruläre Basalmembran-Erkrankung oder Kryoglobulinämische Vaskulitis. • Dialyse oder Plasmaaustausch-Behandlung innerhalb von 12 Wochen vor Screening. • Vorherige Nierentransplantation. • Behandlung mit CYC innerhalb von 12 Wochen vor Screening → Eine Behandlung mit AZA, MMF oder Methotrexat während des Screenings muss vor Gabe der 1. Dosis von CYC oder RTX an Tag 1 beendet werden. • Behandlung mit i. v. Glukokortikoiden (> 3.000 mg Methylprednisolon-Äquivalent) innerhalb von 4 Wochen vor Screening. → Während des Screenings sind i. v. angewendete Glukokortikoide erlaubt, wenn die Gesamtdosis, die über den 4-wöchigen Zeitraum vor Screening und während des Screenings verabreicht wurde, ≤ 3.000 mg Methylprednisolon-Äquivalent beträgt. • > 6-wöchige kontinuierliche Behandlung mit > 10 mg Prednison-Äquivalent (1 tägliche Dosis oral) vor Screening. → Die Gabe von oral angewendeten Glukokortikoiden ist innerhalb von 6 Wochen vor Screening unabhängig von der Dosis erlaubt. → Wenn Glukokortikoide während des Screenings oral verabreicht werden, muss die Dosis auf ≤ 20 mg Prednison-Äquivalent bis Tag 1 reduziert werden. • Behandlung mit RTX oder mit einem anderen Anti-CD20-Antikörper innerhalb von 52 Wochen vor Screening oder, im Falle einer B-Zell-Rekonstruktion (CD19-Lymphozytenzahl > 0,01 x 10⁹/l), innerhalb von 26 Wochen vor Screening. • Behandlung mit TNF-α-Antagonisten, Abatacept, Alemtuzumab, Immunglobulinen i. v., Belimumab, Tocilizumab oder Eculizumab innerhalb von 12 Wochen vor Screening (eine Behandlung mit hier nicht gelisteten Immunsuppressiva erfordert Rücksprache mit klinischem Monitor). • Leukozytenzahl < 3.500/µl, Neutrophilenzahl < 1.500/µl oder Lymphozytenzahl < 500/µl vor der ersten Gabe der Studienmedikation. • Anzeichen einer Lebererkrankung (ALT, AST, alkalische Phosphatase oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN) vor der ersten Gabe der Studienmedikation. • Für Personen mit Einsatz von AZA: Begleitmedikation mit Allopurinol ist kontraindiziert. • Für Personen mit Einsatz von CYC: Harnabflussstörung, aktive Infektion (insbes. Varicella-Zoster-Virusinfektion) oder Thrombozytenzahl < 50.000/µl vor der ersten Gabe der Studienmedikation. 				
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Von insgesamt 386 gescreenten Personen wurden 331 zufällig auf die Gruppen zugeteilt:</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Avacopan</th> <th>Prednison</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N = 166</td> <td>N = 165</td> </tr> </tbody> </table>	Avacopan	Prednison	N = 166	N = 165
Avacopan	Prednison				
N = 166	N = 165				

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studie wurde an 143 klinischen Zentren durchgeführt: Europa (Belgien (5), Dänemark (4), Deutschland (18), Frankreich (12), Irland (2), Italien (5), Niederlande (3), Österreich (3), Schweden (3), Schweiz (4), Spanien (8), Tschechische Republik (4), Vereinigtes Königreich (21)), Asien-Pazifik (Australien (9), Japan (14), Neuseeland (4)) und Nordamerika (Kanada (7), USA (17)).</p> <p>Zeitraum der Durchführung Einschluss erste/r Patient/in: 15.03.2017 Einschluss letzte/r Patient/in: k. A. Letzte/r Visite/Kontakt letzte/r Patient/in: 01.11.2019 Datenbankschluss für Analyse zu Woche 52: 20.11.2019 Datenbankschluss für Analyse zu Woche 60: 27.01.2020</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Remission • Anhaltende Remission <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoid-Toxizität (GTI) • Frühe Remission • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 und EQ-5D-5L) • Rezidiv • Personen mit Nierenbeteiligung zu Baseline: eGFR • Personen mit Nierenbeteiligung und Albuminurie (UACR \geq 10 mg/g Kreatinin) zu Baseline: UACR • Personen mit Nierenbeteiligung zu Baseline: MCP-1-Kreatinin-Ratio im Urin • VDI <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, SUE und Abbrüche wegen UE • Laborparameter, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm <p>Endpunkte Pharmakokinetik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimale Plasmakonzentration (Talspiegel (C_{min})) • Maximale Plasmakonzentration (C_{max})¹⁾ • Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max})¹⁾ • Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 6 Stunden nach Gabe der 1. Dosis an Tag 1 (AUC_{0-6h})¹⁾ <p>Endpunkte zur Pharmakodynamik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker im Plasma (z. B. Cystatin C, Komplement-Fragmente, Chemokine und Zytokine) und im Urin (z. B. KIM-1 und NGAL, lösliches CD163, Komplement-Fragmente, Chemokine und Zytokine) • Blutbild (insbes. Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl und Lymphozytenzahl) und Anzahl von Lymphozyten in Untergruppen (einschließlich B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und Natürliche Killerzellen) • Genexpressionen in Blutzellen (z. B. Aktivitätsmarker neutrophiler Granulozyten). • Effekt genetischer Polymorphismen (z. B. HLA DPB*0401, SERPINA1, PRTN3, HLA-DQ und C5aR-Polymorphismus). <p>Post hoc für den Studienbericht ausgewerteter Endpunkt (nicht im Studienprotokoll)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCA-Status

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Post hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht)²⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabe von nicht im Rahmen der Studie angewendeten Glukokortikoiden. • Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis.
Subgruppenanalysen	<p>A priori geplante Subgruppen für die Endpunkte „Remission“ und „Anhaltende Remission“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hintergrundtherapie (i. v. angewendetes RTX oder i. v./oral angewendetes CYC) • PR3-ANCA oder MPO-ANCA • Neu diagnostizierte oder rezidivierende ANCA-assoziierte Vaskulitis • Geschlecht (männlich, weiblich) • BMI (< 30, ≥ 30 kg/m²) • Alter bei Diagnose (≤ 50, > 50 Jahre) • Alter (12–17, 18–50, 51–64, 65–74, ≥ 75 Jahre) • Krankheitsdauer (< 1, ≥ 1 Jahr) • Abstammung (asiatisch, schwarz/afro-amerikanisch, weiß, andere) • Ethnie (hispanisch, nicht hispanisch, unbekannt / nicht berichtet) • GPA oder MPA • Nierenbeteiligung zu Baseline³⁾ (ja, nein) • BVAS zu Baseline (< 15, ≥ 15) • VDI-Score zu Baseline (0, > 0) • GTI-Score zu Baseline⁴⁾ • eGFR zu Baseline (< 30, 30–59, > 59 ml/min/1,73m²) • Hämaturie zu Baseline (< 10, ≥ 10 Erythrozyten/HPF) • UACR zu Baseline (< 10, 10–300, > 300 mg/g) • MCP-1-Kreatinin-Ratio zu Baseline ($< \text{Median}$ aller Studienteilnehmenden, $\geq \text{Median}$ aller Studienteilnehmenden) • Region (Nordamerika, Europa und Rest der Welt (außer Japan), Europa, Japan) <p>A priori geplante Subgruppen für die Endpunkte „Glukokortikoid-Toxizität“, „Nierenfunktion“⁵⁾, „Albuminurie“⁵⁾, „Entzündungsaktivität der Nieren“⁵⁾, „Organschäden“, „Gesundheitszustand“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hintergrundtherapie (i. v. angewendetes RTX oder i. v./oral angewendetes CYC) • PR3-ANCA oder MPO-ANCA • Neu diagnostizierte oder rezidivierende ANCA-assoziierte Vaskulitis • Geschlecht (männlich, weiblich) • GPA oder MPA • Nierenbeteiligung zu Baseline³⁾ (ja, nein) • Region (Nordamerika, Europa und Rest der Welt (außer Japan), Europa, Japan) • eGFR zu Baseline (< 30, 30–59, > 59 ml/min/1,73m²)⁶⁾ • UACR zu Baseline (< 10, 10–300, > 300 mg/g)⁷⁾ <p>Post hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen für Sicherheitsendpunkte (UE, UE nach CTCAE-Grad, SUE und Abbrüche wegen UE) (nicht im Studienbericht)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hintergrundtherapie (i. v. angewendetes RTX oder i. v./oral angewendetes CYC) • PR3-ANCA oder MPO-ANCA • Neu diagnostizierte oder rezidivierende ANCA-assoziierte Vaskulitis • Geschlecht (männlich, weiblich) • GPA oder MPA • Nierenbeteiligung zu Baseline³⁾ (ja, nein) • Region (Nordamerika, Europa und Rest der Welt (außer Japan), Europa, Japan)

- 1) Der Endpunkt wurde nur bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren erhoben.
- 2) Im Studienbericht wurde der Einsatz von Glukokortikoiden nicht als Endpunkt, sondern unter demographischen und Krankheitscharakteristika aufgeführt.
- 3) „Nierenbeteiligung“ wurde über die nierenbezogenen Items des BVAS (Version 3) ermittelt.
- 4) „GTI-Score zu Baseline“ wird im Protokoll zwar als Subgruppenmerkmal aufgeführt, wegen der Wahl von GTI-Version 2.0 anstelle von Version 1.0 für die Analysen zum Endpunkt „Glukokortikoid-Toxizität“ aber weder im Studienbericht noch in Modul 4 des Nutzendossiers ausgewertet.
- 5) Der Endpunkt wurde nur bei Personen mit Nierenbeteiligung zu Baseline ausgewertet.
- 6) eGFR wurde nur für den Endpunkt „Nierenfunktion“ als Subgruppenmerkmal definiert.
- 7) UACR wurde nur für den Endpunkt „Albuminurie“ als Subgruppenmerkmal definiert.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area Under the Curve; AZA: Azathioprin; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYC: Cyclophosphamid; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-5L: European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; GTI: Glukokortikoid-Toxizitäts-Index; HPF: Hauptgesichtsfeld; IgA: Immunglobulin A; k. A.: keine Angabe; MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Proteinase 3; RTX: Rituximab; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normbereichs; VDI: Vasculitis Damage Index.

Protokolländerungen

Es wurden 5 Änderungen des Originalprotokolls vom 28.11.2016 vorgenommen und demnach nach Einschluss der ersten Patientin / des ersten Patienten (am 15.03.2017) in die ADVOCATE-Studie.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ADVOCATE

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 1.0 vom 21.06.2017 <i>Einschluss¹⁾: k. A.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung, dass die Gabe von oral angewendeten Glukokortikoiden (niedrig dosiert) zur Behandlung einer Nebenniereninsuffizienz erlaubt war und dass Patientinnen/Patienten mit behandlungsbedürftiger Nebenniereninsuffizienz für die Auswertung des primären Endpunkts als Responder gewertet werden konnten, wenn alle weiteren Kriterien für eine Remission erfüllt waren (einschließlich keine Anwendung von Glukokortikoiden zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis). • Klarstellung, dass eine > 6-wöchige kontinuierliche Behandlung mit > 10 mg Prednison-Äquivalent vor Screening nicht erlaubt war. • Klarstellung, dass die Gabe von oral angewendeten Glukokortikoiden innerhalb von 6 Wochen vor Screening unabhängig von der Dosis erlaubt war. • Ergänzung, dass eine Prämedikation mit Glukokortikoiden vor der 2., 3. und 4. RTX-Infusion erlaubt war.
Amendment 2.0 vom 15.06.2018 <i>Einschluss¹⁾: k. A.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass eine Verschlechterung der ANCA-assoziierten Vaskulitis vor Woche 26 (Neuaufreten von ≥ 1 schwererem Item im BVAS oder ≥ 3 weniger schweren Items im BVAS oder 1 oder 2 nicht schweren Items im BVAS zu 2 Studienvisiten) nicht als Rezidiv gewertet wird. • Ergänzung, dass die Behandlung mit der Studienmedikation bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen (Grad 3 oder höher) vorübergehend unterbrochen werden muss und nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor wiederaufgenommen werden kann.
Amendment 3.0 vom 06.12.2018 <i>Einschluss¹⁾: k. A.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Der pU gibt an, dass unter Protokoll-Amendment 3.0, das bei der FDA vorgelegt wurde, keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden und dass die Protokollversion durch Protokoll-Amendment 4.0 ersetzt wurde. • Die Protokollversion wurde vom pU nicht mit dem Nutzendossier eingereicht.

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 4.1 vom 18.01.2019 <i>Einschluss</i> ¹⁾ : k. A.	<ul style="list-style-type: none"> • Der pU gibt an, dass unter Protokoll-Amendment 4.1, das bei der FDA vorgelegt wurde, keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden und dass die Protokollversion durch Protokoll-Amendment 4.0 ersetzt wurde. • Die Protokollversion wurde vom pU nicht mit dem Nutzendossier eingereicht.
Amendment 4.0 vom 18.01.2019 <i>Einschluss</i> ¹⁾ : k. A.	<ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung, dass die Behandlung mit der Studienmedikation bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen um > 5 x ULN (Grad 3 oder höher) vorübergehend unterbrochen werden muss. • Ergänzung zum Dosismanagement (siehe Tabelle 4, Dosismanagement).

¹⁾ Anzahl der bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Abkürzungen: ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; FDA: U. S. Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; RTX: Rituximab; ULN: Obere Grenze des Normbereichs; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ADVOCATE

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • Avocapan 3 Hartkapseln zu je 10 mg, eingenommen im Ganzen oral mit Wasser, zweimal täglich morgens und abends zu einer Mahlzeit (Woche 1–52), die Morgen- und Abenddosen müssen im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden. • Prednison-Placebo in Art der Verabreichung, Aussehen und Einnahmeschema identisch zu Prednison (je nach Körpergewicht) (ab Tag 1 mit Ausschleichen über 20 Wochen auf 0 mg)¹⁾. 	<ul style="list-style-type: none"> • Avocapan-Placebo in Art der Verabreichung, Aussehen und Einnahmeschema identisch zu Avocapan (Woche 1–52). • Prednison-Hartkapseln zu je 20 oder 5 mg, eingenommen im Ganzen oral mit Wasser, 60 mg täglich (Körpergewicht ≥ 55 kg), 45 mg täglich (Körpergewicht < 55 kg) oder 30 mg täglich (Jugendliche mit Körpergewicht ≤ 37 kg) (ab Tag 1 mit Ausschleichen über 20 Wochen auf 0 mg)¹⁾.
<p>Hintergrundtherapie Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine immunsuppressive Standardtherapie mit entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RTX als 4 wöchentlich i. v. angewendete Dosen, 375 mg/m² an Tag 1, zur Visite in Woche 1, 2 und 3 (Woche 1–4)²⁾ <u>oder</u> • CYC i. v. angewendet, 15 mg/kg³⁾ bis maximal 1,2 g an Tag 1, zur Visite in Woche 2, 4, 7, 10 und 13 (Woche 1–13), gefolgt von täglich 1 mg/kg AZA oral mit Auftitrierung der Dosis bis auf 2 mg/kg täglich (Woche 15–52) (MMF mit einer Zieldosis von 2 g/Tag war als Ersatz für AZA erlaubt; wenn MMF nicht vertragen wurde oder nicht verfügbar war, war die Gabe von magensaftresistent beschichtetem Mycophenolat-Natrium mit einer Zieldosis von 1.400 mg/Tag erlaubt) <u>oder</u> • CYC oral angewendet, 2 mg/kg täglich³⁾ (maximal 200 mg/Tag), ab Tag 1 bis einen Tag vor Woche 15 (Woche 1–14), gefolgt von täglich 1 mg/kg AZA oral mit Auftitrierung der Dosis bis auf 2 mg/kg täglich (Woche 15–52) (MMF mit einer Zieldosis von 2 g/Tag war als Ersatz für AZA erlaubt; wenn MMF nicht vertragen wurde oder nicht verfügbar war, war die Gabe von magensaftresistent beschichtetem Mycophenolat-Natrium mit einer Zieldosis von 1.400 mg/Tag erlaubt). <p>Dosismanagement (Avocapan / Avocapan-Placebo) Die Behandlung muss vorübergehend unterbrochen werden, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT oder AST > 5 x ULN (CTCAE-Grad ≥ 3), • ALT oder AST > 3 x ULN (CTCAE-Grad ≥ 2) und Gesamtbilirubin > 2 x ULN, • die Patientin / der Patient eine Leukopenie (Leukozytenzahl < 2 x 10⁹/l) (CTCAE-Grad ≥ 3), Neutropenie (Neutrophilenzahl < 1 x 10⁹/l) (CTCAE-Grad ≥ 3) oder Lymphopenie (Lymphozytenzahl < 0,2 x 10⁹/l) (CTCAE-Grad 4) entwickelt oder • Kreatinphosphokinase > 5 x ULN (CTCAE-Grad ≥ 3). 	

Intervention	Kontrolle
<p>Die Behandlung von Patientinnen/Patienten mit Leukopenie (Leukozytenzahl $\geq 2 \times 10^9/l$ und $< 3 \times 10^9/l$) (CTCAE-Grad 2) muss überwacht und vorübergehend unterbrochen werden, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Patientin / der Patient eine aktive Infektion hat oder • die Leukozytenzahl um $0,5 \times 10^9/l$ oder auf $< 2 \times 10^9/l$ sinkt. <p>Die Behandlung kann nach Normalisierung der Werte und auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung wieder aufgenommen werden.</p> <p>Ein dauerhafter Behandlungsabbruch ist in Erwägung zu ziehen, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT oder AST $> 8 \times$ ULN, • ALT oder AST länger als 2 Wochen $> 5 \times$ ULN, • ALT oder AST $> 3 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN oder INR $> 1,5$ oder • ALT oder AST $> 3 \times$ ULN mit Auftreten von Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Druckschmerzen im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie. 	
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mycophenolat (außer als Ersatz für AZA), Methotrexat, TNF-α-Antagonisten, Abatacept, Alemtuzumab, i. v. Immunglobuline, Belimumab, Tocilizumab, Eculizumab und andere experimentelle Therapien und immunsuppressive Arzneimittel. • Starke Induktoren des Enzyms CYP3A4. • Bei Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren ist bei Patientinnen/Patienten, die mit Avacopan behandelt werden, Vorsicht geboten. 	
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Behandlung mit Avacopan wird eine prophylaktische Behandlung gegen eine Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Osteoporose und Übelkeit sowie eine Magenschutztherapie empfohlen. • Nicht im Rahmen der Studie angewendete Glukokortikoide⁴⁾ mussten möglichst vermieden werden. <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn Patientinnen/Patienten an Tag 1 mit ≤ 20 mg nicht im Rahmen der Studie oral angewendeten Prednison behandelt wurden, musste die Prednison-Dosis auf 0 mg über 4 Wochen ab Tag 1 ausgeschlichen werden. ○ Wenn die Prednison-Dosis aufgrund einer Nebenniereninsuffizienz nicht auf 0 mg ausgeschlichen werden konnte, sollte eine Anwendung von Glukokortikoiden mit ≤ 10 mg Prednison-Äquivalent täglich erfolgen⁵⁾ (mit Ausschleichen zum frühestmöglichen Zeitpunkt). ○ Patientinnen/Patienten mit Rezidiv durften mit Glukokortikoiden i. v. (0,5–1 g/Tag Methylprednisolon für 3 Tage) und/oder Glukokortikoiden oral (mit Ausschleichen abhängig vom Gesundheitszustand) behandelt werden. ○ Patientinnen/Patienten, bei denen sich die Erkrankung ab Tag 1 mit Neuauftreten von einem schweren Item im BVAS verschlechterte, konnten mit Glukokortikoiden i. v. (0,5–1 g/Tag Methylprednisolon für 3 Tage) und/der Glukokortikoiden oral (mit Ausschleichen abhängig vom Gesundheitszustand) behandelt werden. ○ Patientinnen/Patienten, bei denen sich die Erkrankung ab Tag 1 ohne Neuauftreten von einem schweren Item im BVAS verschlechterte, konnten mit Glukokortikoiden oral mit ≤ 20 mg Prednison-Äquivalent über ≤ 2 Wochen behandelt werden. ○ Patientinnen/Patienten, bei denen vor Studienbeginn ≥ 1 schweres Item im BVAS vorlag und sich keine Stabilisierung oder Besserung innerhalb von 4 Wochen zeigte, konnten mit Glukokortikoiden, i. v. oder oral angewendet, behandelt werden (mit Ausschleichen abhängig vom Gesundheitszustand). Wenn nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes die Gabe anderer Medikamente (z. B. zusätzliche Gabe von RTX oder CYC) angezeigt war, war eine Rücksprache mit dem klinischen Monitor erforderlich. 	

¹⁾ In beiden Studienarmen konnte eine Dosisunterbrechung von Prednison / Prednison-Placebo während einer nicht im Rahmen der Studie angewendeten Glukokortikoid-Behandlung (i. v. und/oder oral) aufgrund von Rezidiv oder frühem Nichtansprechen erfolgen.

²⁾ Vor Gabe der 1. RTX-Infusion wurde 100 mg Methylprednisolon oder ein Äquivalent verabreicht. Für die 2., 3. und 4. RTX-Infusion war eine Prämedikation mit Glukokortikoiden erlaubt. Vor jeder RTX-Infusion war eine Prämedikation mit Paracetamol und einem Antihistaminikum empfohlen.

- ³⁾ Für beide Studienarme war eine patientenindividuelle Dosisanpassung abhängig von a) Alter der Patientinnen und Patienten, b) eGFR, c) Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Studienvisite und d) Leukozyten-Nadir zwischen 2 Dosen CYC vorgesehen.
- ⁴⁾ Nicht im Rahmen der Studie angewendete Glukokortikoide sind definiert als alle im Zeitverlauf verabreichten Glukokortikoide, die nicht dem im Protokoll vorgesehenen Prednison-Behandlungszyklus entsprechen.
- ⁵⁾ Im SAP ist ergänzend zu den Angaben im Protokoll aufgeführt, dass z. B. auch die Behandlung von allergischen Reaktionen mit niedrig dosierten, peroral angewendeten Glukokortikoiden (≤ 10 mg täglich) erlaubt war.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AZA: Azathioprin; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYC: Cyclophosphamid; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; INR: International Normalized Ratio; MMF: Mycophenolat-Mofetil; RTX: Rituximab; SAP: Statistischer Analyseplan; ULN: Obere Grenze des Normbereichs.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich ihrer Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, die Studienprotokolle, der SAP und die in ebendiesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Sämtliche Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ADVOCATE

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Remission ²⁾	Morbidity	Ja	Ja
Anhaltende Remission ²⁾		Ja	Ja
Frühe Remission		Ja	Ergänzend
Rezidiv		Ja	Ergänzend
Glukokortikoid-Toxizität (GTI)		Ja	Ergänzend
Gabe von nicht im Rahmen der Studie verabreichten Glukokortikoide		Ja	Nein
Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis		Ja	Nein
Nierenfunktion (eGFR)		Ja	Ergänzend
Albuminurie (UACR)		Ja	Ergänzend
Entzündungsaktivität der Nieren (MCP-1-Kreatinin Ratio im Urin)		Ja	Nein
ANCA-Status		Ja	Nein
Organschäden (VDI)		Ja	Ergänzend
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ³⁾		Ja	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ In der Kategorie „Mortalität“ wurde kein eigenständiger Endpunkt bewertet. Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben.

²⁾ Primärer Endpunkt.

³⁾ Da der allgemeine Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS abgefragt wird, wird der vom pU im Nutzendossier in der Kategorie „Morbidität“ als „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ betitelte Endpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung in „Gesundheitszustand“ umbenannt.

Abkürzungen: ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; GTI: Glukokortikoid-Toxizitäts-Index; MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short Form-36 Health Survey; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin; VDI: Vasculitis Damage Index.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Die Anzahl an Todesfällen wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten wurde in der ADVOCATE-Studie im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben (entspricht UE mit Grad 5 („Tod“)) (siehe Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Todesfälle sind entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein patientenrelevanter Endpunkt.

2.3.2 Morbidität

Remission

Die Endpunkte „Remission“ sowie „Anhaltende Remission“ werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Endpunkt „Frühe Remission“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund einer unklaren Patientenrelevanz nur ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Eine „Remission“ war definiert als das Erreichen eines Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) von 0 in Woche 26 ohne Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung der mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) assoziierten Vaskulitis in den 4 Wochen vor Woche 26. Wenn der BVAS außerplanmäßig innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26 erhoben wurde, durfte der BVAS zu diesem Messzeitpunkt nicht > 0 betragen.

„Anhaltende Remission“ war definiert als Remission in Woche 26 ohne Rezidiv bis Woche 52, BVAS von 0 zu Woche 52 und keine Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis in den 4 Wochen vor Woche 52 (siehe Endpunkt „Rezidiv“).

Nicht im Rahmen der Studie angewendete Glukokortikoide mussten, gemäß Studienplanung, möglichst vermieden werden. Davon ausgenommen war der Einsatz oraler Glukokortikoide aufgrund einer Nebenniereninsuffizienz in niedrigen Dosen von ≤ 10 mg Prednison-Äquivalent täglich und eine Glukokortikoid-Behandlung z. B. von allergischen Reaktionen. Seitens des pU wurden diese Personen als Responder gewertet, wenn alle weiteren Kriterien, anhand derer „Remission“ oder „Anhaltende Remission“ beurteilt wird, erfüllt waren. Patientinnen und Patienten, bei denen sich die ANCA-assoziierte Vaskulitis nach Tag 1 verschlechterte, durften Glukokortikoide, laut Protokoll, über einen begrenzten Behandlungszyklus einnehmen (siehe Tabelle 4). Eine Anwendung von Glukokortikoiden musste bei Patientinnen und Patienten mit

einer Verschlechterung in den 4 Wochen vor Woche 26 bzw. Woche 52 abgesetzt worden sein, damit sie für die Auswertung als Responder gewertet werden konnten.

„Frühe Remission“ war definiert als ein BVAS von 0 in Woche 4, unabhängig vom Einsatz von Glukokortikoiden zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis.

Der BVAS (Version 3) ist ein Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität von Patientinnen und Patienten mit systemischen Vaskulitiden, das von der Prüferärztin / dem Prüferarzt ausgefüllt wird. Die Checkliste des BVAS fragt schwere Items („Major Items“) und weniger schwere Items („Minor Items“) ab, die 10 Domänen zugeordnet sind (siehe Abbildung 2 im Anhang):

- Allgemeinbefinden
- Haut
- Schleimhaut / Auge
- HNO-Trakt
- Thorax
- Herz-Kreislauf-System
- Abdomen
- Niere
- Nervensystem
- Andere

Wenn bei Patientinnen und Patienten eine Manifestation der ANCA-assoziierten Vaskulitiden vorlag, die nicht in der Checkliste des BVAS gelistet ist, konnte diese in der Kategorie „Andere“ dokumentiert werden. Für die Bildung eines Gesamtwerts wurden die Items aus der Kategorie „Andere“ einer der 9 vorgenannten Domänen zugeordnet (z. B. Items „Erythrozytenzylinder“ und „Glomerulonephritis“ der Domäne „Niere“).

Als schwere Symptome („Major Items“) sind in Studienprotokoll und SAP folgende Items gelistet:

- Gangrän
- Skleritis / Episkleritis
- Retinale Veränderungen (Vaskulitis / Thrombose / Exsudat / Hämorrhagie)
- Sensorineuraler Hörverlust
- Massive Hämoptoe / Alveoläre Hämorrhagie
- Respiratorische Insuffizienz
- Abdominalschmerz ischämisch
- Anstieg Serumkreatinin um 30 % oder Reduktion Kreatinin-Clearance um > 25 %
- Meningitis
- Schlaganfall
- Läsion des Rückenmarks
- Hirnnervenlähmung
- Periphere sensorische Neuropathie
- Mononeuritis multiplex
- Erythrozytenzylinder und/oder Glomerulonephritis

Laut Checkliste und Anleitung zur Berechnung des BVAS beurteilt die Prüferärztin / der Prüferarzt, ob eine Symptompersistenz („Persistent Disease (active vasculitis which is not new / worse“)“) oder ein Neuauftreten / eine Verschlechterung („new / worse“) vorliegt. Je nach Einschätzung ergibt sich durch Addition der in den Domänen generierten Punktwerte ein Gesamtwert von 0 bis 33 („persistent“) oder 0 bis 63 („new / worse“) Punkten [23]. Dabei entsprechen höhere Werte einer höheren Krankheitsaktivität; „0“ bedeutet keine Krankheitsaktivität. Aus den seitens des pU mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen geht hervor, dass in der

ADVOCATE-Studie das Vorliegen von Manifestationen beurteilt wurde (beantwortet durch das Ankreuzen der zum Messzeitpunkt vorhandenen Items, Skalenspannweite 0–63 Punkte). Der Bezugszeitraum für den Messzeitpunkt zu Woche 4 waren die letzten 7 Tage, für die weiteren Messzeitpunkte die letzten 28 Tage.

Ein BVAS von 0 wurde bei den Endpunkten „Remission“, „Anhaltende Remission“ und „Frühe Remission“ durch ein unabhängiges Bewertungskomitee aus Sachverständigen mit klinischer Expertise in der Indikation „ANCA-assoziierte Vaskulitiden“ und mit Erfahrung in der Anwendung sowohl des BVAS als auch des Vasculitis Damage Index in klinischen Studien überprüft (Adjudication Committee).

Der pU führt im SAP alternative Definitionen für die Endpunkte „Remission“ und „Anhaltende Remission“ auf. Danach ist „Remission“ definiert als ein Erreichen eines BVAS von 0 in Woche 26 und „Anhaltende Remission“ als ein BVAS von 0 in den Wochen 26 und 52 und kein Rezidiv zwischen Woche 26 und 52. „Remission“ und „Anhaltende Remission“ gelten, unabhängig davon, ob mit Glukokortikoiden behandelt wurde oder nicht, als erreicht.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Remission“ (einschließlich „Anhaltende Remission“, „Frühe Remission“) ist weitgehend nachvollziehbar.

Die European League Against Rheumatism (EULAR) [9] definiert „Remission“ als Abwesenheit einer Krankheitsaktivität, z. B. beurteilt über BVAS. Es wird empfohlen, eine Remission auch dann als erreicht zu bewerten, wenn die Gabe von Glukokortikoiden in einer stabilen Dosis ($\leq 7,5$ mg/Tag Prednisolon oder Prednison), z. B. zur Behandlung von Nasenverkrustung oder von Arthralgie, erforderlich war. Dem Vorgehen des pU, Patientinnen/Patienten, bei denen eine Glukokortikoid-Behandlung aufgrund einer Erkrankung erforderlich war, jedoch alle weiteren Kriterien für eine Remission oder eine anhaltende Remission erfüllt waren, als Responder zu werten, kann somit gefolgt werden. Der pU begründet die Schwellendosis von 10 mg täglich Prednison-Äquivalent allerdings nicht. Aus den vom pU mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen lässt sich nicht ableiten, wie viele Patientinnen und Patienten in den 4 Wochen vor dem jeweiligen Messzeitpunkt mit $> 7,5$ mg/Tag Prednison-Äquivalent behandelt wurden.

Dadurch, dass bei allen weiteren Patientinnen und Patienten in den 4 Wochen vor Woche 26 bzw. Woche 52 keine Einnahme von Glukokortikoiden, z. B. aufgrund einer Verschlechterung, erlaubt war, kann eine Remission, die möglicherweise nur durch eine zusätzliche Behandlung mit hochdosierten Glukokortikoiden erreicht wurde, ausgeschlossen werden [9].

Patientenrelevanz

Eine Remission verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Obschon der durch den pU eingesetzte BVAS zum Teil Items umfasst, deren Beurteilung auf bildgebenden Verfahren und Laborparametern basiert (z. B. „Hämaturie“, definiert als ≥ 10 Erythrozyten/HPF), ist bei einem Erreichen von BVAS von „0“ keine Krankheitsaktivität vorhanden. Eine Remission wird üblicherweise nach 3 bis 6 Monaten erreicht [9,19]. Der Erhaltung eines BVAS von „0“ im Zeitverlauf kommt wegen einer ausgeprägten Neigung zu Rezidiven innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Erreichen einer Remission (entspricht einer anhaltenden Remission) eine besondere Rolle zu [9].

Laut Angaben der EULAR ist nach 2 bis 4 Wochen von einem Therapieansprechen, definiert als Reduktion der Krankheitsaktivität um 50 % ohne ein Neuauftreten von Manifestationen, auszugehen [9]. Die klinische Relevanz einer frühen Remission in Woche 4 ohne eine daran anschließende Erhaltung der Remission ist nicht einschätzbar.

Validität

BVAS (Version 1) wurde 1994 unter Beteiligung von Ärztinnen/Ärzten aus dem Bereich Nephrologie und Rheumatologie entwickelt [14]. Version 1 wurde anschließend modifiziert, um ein Instrument mit 66 Items, BVAS-Version 2, zu entwickeln [23]. Nach Entfernen von redundanten Items und Zusammenführen von Items entstand 2009 BVAS-Version 3 mit 56 Items [23]. Nähere Angaben zur Entwicklung von Version 3 der Checkliste konnten nicht identifiziert werden.

Die Ergebnisse einer Validierungsstudie an 313 Patientinnen und Patienten mit systemischen Vaskulitiden (darunter 155 (50 %) mit GPA und 15 (5 %) mit MPA) deuten darauf hin, dass der BVAS (Version 3) mit Einschätzungen und Parametern, die ähnliche Konstrukte abbilden – z. B. Messung des C-reaktiven Proteins, EQ-5D-VAS (beurteilt durch Ärztin/Arzt), Vasculitis Activity Index (5-Punkte-Likert-Skala mit 0 „Remission“ bis 4 „maximale Krankheitsaktivität“) – in moderatem bis hohem Maß korreliert [23]. Es gibt Hinweise auf eine hohe Reliabilität (sowohl Inter-Rater- als auch Intra-Rater-Reliabilität) und eine Änderungssensitivität des BVAS (Version 3) [23]. Für den BVAS steht ein Glossar mit Erklärungen zu den Items zur Verfügung [23], um zwischen den Prüferinnen und Prüfern eine einheitliche Beurteilung der Krankheitsaktivität zu gewährleisten.

Da das Erreichen eines BVAS von 0 in den Wochen 4, 26 und 52, die Gabe von nicht im Rahmen der Studie verabreichten Glukokortikoiden in den 4 Wochen vor Woche 26 und Woche 52 und das Auftreten eines Rezidivs nach Woche 26 durch ein Adjudication Committee überprüft wurde, werden die Daten zu den Endpunkten „Remission“, „Anhaltende Remission“ und „Frühe Remission“ als valide eingestuft.

Da für den BVAS ein Glossar mit Erklärungen zu jedem Item zur Verfügung steht [23], wird der BVAS zur Erhebung des Endpunkts „Remission“ als valide eingestuft.

Rezidiv

Der Endpunkt „Rezidiv“ wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da der Endpunkt in der vom pU gewählten Operationalisierung auf Grundlage von zum Teil nicht unmittelbar patientenrelevanten Parametern bewertet wird und die Ergebnisse der mit dem Dossier vorgelegten Analysen nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Rezidiv“ war operationalisiert als eine Verschlechterung der ANCA-assoziierten Vaskulitis nach Erreichen einer Remission in Woche 26 (siehe Endpunkt „Remission“). Folglich wurde eine Verschlechterung in der Auswertung berücksichtigt, wenn sie nach Woche 26 bis Woche 52 aufgetreten ist.

Eine Verschlechterung der Erkrankung war definiert als das Neuauftreten von:

- ≥ 1 schwerem Item im BVAS oder
- ≥ 3 weniger schweren Items im BVAS oder
- 1 oder 2 weniger schweren Items im BVAS an 2 aufeinanderfolgenden Visiten.

Der BVAS (Version 3) ist ein Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität von Patientinnen und Patienten mit systemischen Vaskulitiden, das von der Prüferin / dem Prüfer ausgefüllt wird. Mithilfe der Checkliste des BVAS wurden schwere („Major Items“) und weniger schwere Items („Minor Items“) in 10 Domänen abgefragt (siehe Endpunkt „Remission“).

Für eine explorative Analyse wurde der Endpunkt „Rezidiv“ definiert als eine Verschlechterung der ANCA-assoziierten Vaskulitis nach erstmaligem Erreichen eines BVAS von 0. Entgegen der primären Analyse konnte der Zeitpunkt des Erreichens eines BVAS von 0 vor und nach Woche 26 liegen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Rezidiv“ ist weitgehend nachvollziehbar.

Die EULAR [9] definiert „Rezidiv“ nach Erreichen einer Remission als ein Wiederauftreten oder Neuauftreten der Krankheitsaktivität. Diese Definition der EULAR stimmt mit den Angaben des pU überein, dass einer Remission in Woche 26 (BVAS von 0) erneut Items im BVAS (Version 3) vorhanden sein mussten, um die Diagnose eines Rezidivs zu stellen.

Der pU gruppiert in den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen 15 Items des BVAS als schwer ein („Major Items“). In einer Validierungsstudie von Mukhtyar und Kollegen (2009) [23], die durch den pU im Studienprotokoll referenziert wurde, erfolgt jedoch keine Einteilung in schwere („Major Items“) und weniger schwere Organmanifestationen („Minor Items“). Die vom pU festgelegten „Major Items“ lassen vermuten, dass der Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener’s Granulomatosis (BVAS/WG), eine modifizierte Version des BVAS für die Indikation der GPA [25], herangezogen wurde. Im Rahmen eines Konsensprozess unter einer Beteiligung von 16 Mitgliedern des International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS) wurden im Jahr 1999 potentiell lebens- und organbedrohende Manifestationen, bei denen eine patientenindividuelle, immunsuppressive Behandlung (z. B. das Verabreichen von CYC) in Kombination mit Glukokortikoiden angezeigt ist, als „Major Items“ definiert [25].

Die Analysen zum Endpunkt „Rezidiv“ sind nur eingeschränkt interpretierbar, da der Anteil der Personen mit einem Rezidiv und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs von Merkmalen, wie „Erreichen einer Remission“ und „Zeit bis zur Remission“, abhängen, die vom pU erst nach der Randomisierung erfasst werden können. Eine Aufrechterhaltung der per Randomisierung erlangten Strukturgleichheit der Studienarme kann dadurch möglicherweise nicht gewährleistet werden.

Patientenrelevanz

Die Einstufung als Rezidiv erfolgt bei Neuauftreten von:

- a) ≥ 1 schwerem Item im BVAS (z. B. Item „Anstieg Serumkreatinin um 30 % oder Reduktion Kreatinin-Clearance um > 25 %“) oder
- b) ≥ 3 weniger schweren Items im BVAS (z. B. Items „Infiltrate“, „Proteinurie“ und „Hämaturie“ oder
- c) 1 oder 2 weniger schweren Items im BVAS an 2 aufeinanderfolgenden Visiten.

Eine Einstufung als Rezidiv kann demnach ausschließlich auf bildgebenden Verfahren sowie Laborparametern beruhen. Eine für Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik muss in der vorliegenden Operationalisierung nicht vorliegen. Dabei ist nicht abschätzbar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv ist, bei denen das Rezidiv auf Basis asymptomatischer, nicht unmittelbar patientenrelevanter Befunde diagnostiziert wurde.

Validität

Angaben zur Validität des BVAS (Version 3) können den vorgenannten Ausführungen zu den Endpunkt „Remission“, „Anhaltende Remission“ und „Frühe Remission“ entnommen werden.

Da für den BVAS ein Glossar mit Erklärungen zu jedem Item zur Verfügung steht [23], wird der BVAS zur Erhebung des Endpunkts „Rezidiv“ als valide eingestuft.

Glukokortikoid-Toxizität (GTI)

Der Endpunkt „Glukokortikoid-Toxizität“, erhoben mittels Glukokortikoid-Toxizitäts-Index (GTI, Version 2.0), wird – da es sich um ein systematisch entwickeltes Messinstrument zur Erfassung von Glukokortikoid-induzierten Nebenwirkungen handelt – in der Nutzenbewertung trotz unklarer Patientenrelevanz einzelner Domänen und einer noch ausstehenden Überprüfung weiterer, relevanter psychometrischer Eigenschaften ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Glukokortikoid-Toxizität“ wurde mittels des GTI (Version 2.0) zur Beurteilung der Morbidität im Zusammenhang mit Glukokortikoiden erhoben.

Im GTI (Version 2.0) enthalten sind

- ein Score für die kumulative Verschlechterung (Cumulative Worsening Score (CWS)), der die kumulative Toxizität im Zeitverlauf erfasst, und
- ein Score für die aggregierte Verbesserung (Aggregate Improvement Score (AIS)), der die Verbesserung und Verschlechterung der Toxizität im Studienverlauf erfasst.

Die GTI-Scores (GTI-CWS und GTI-AIS) ergeben sich jeweils durch Addition der Item-Werte des „Composite Index“ des GTI (Version 2.0) zu den laut Protokoll vorgesehenen Messzeitpunkten zu Woche 13 und 26. Die Items des „Composite Index“ werden, abhängig von der Schwere der Glukokortikoid-induzierten Toxizität, unterschiedlich gewichtet (siehe Tabelle 35 im Anhang). Die Items einer „Specific List“ fragen seltene, unerwünschte Nebenwirkungen einer Einnahme von Glukokortikoiden ab (z. B. diabetische Retinopathie), die bei der Berechnung der GTI-Scores allerdings nicht berücksichtigt werden (siehe Tabelle 36 im Anhang). Der Bezugszeitraum sind für alle Domänen jeweils die letzten 3 Monate.

Der Composite Index des GTI fragt Anzeichen für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Glukokortikoiden in 9 Domänen ab [17]:

- BMI
- Glukosetoleranz
- Blutdruck
- Lipidwerte
- Knochendichte
- Steroidmyopathie
- Hauttoxizität
- Neuropsychiatrische Toxizität
- Infektionen

Aus den Ausführungen der mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen geht hervor, dass der Prüferin / dem Prüfer für die Beurteilung ein Glossar zur Verfügung stand. Gemäß SAP und Modul 4 wurde die Domäne „Knochendichte“ in der ADVOCATE-Studie nicht erhoben.

Da für die Bildung des GTI-CWS eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Toxizität im 3-monatigen Zeitintervall berücksichtigt wird und unerwünschte Nebenwirkungen, die bereits abgeklungen sind, fortlaufend in den GTI-CWS einfließen, nimmt der GTI-CWS lediglich Werte an, die ≥ 0 sind (z. B. Domäne „Steroidmyopathie“ mit Verschlechterung von „Keine muskuläre Schwäche“ zu „Mittelschwere muskuläre Schwäche“ (muskuläre Schwäche, Beeinträchtigung der Funktionen bei Alltagsaktivitäten) entspricht 63 Punkten). „0“ bedeutet im GTI-CWS, dass im Zeitverlauf keine Glukokortikoid-induzierte Toxizität aufgetreten ist. Der in der ADVOCATE-Studie eingesetzte GTI-CWS beträgt maximal 410 Punkte.

Für die Bildung des GTI-AIS wird einer Toxizität, die im 3-monatigen Zeitintervall abgeklungen ist oder die sich verbessert hat, ein negativer Punktwert zugeordnet (z. B. Domäne „BMI“ mit Verbesserung im Sinne von „Gewichtsverlust um ≥ 5 BMI-Einheiten“ entspricht -36 Punkten). Analog zum GTI-CWS fließt eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Glukokortikoid-Toxizität mit einem positiven Punktwert in den GTI-AIS ein. Wenn sich in Gänze eine Besserung der Toxizität im Zeitverlauf zeigt, ist der GTI-AIS < 0 . Für den vom pU in der ADVOCATE-Studie eingesetzten GTI-AIS ergibt sich ein Gesamtwert von -317 bis 410 Punkten.

Der pU gibt im SAP an, dass Version 1.0 des GTI, die gemäß Protokoll als Messinstrument zur Beurteilung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen geplant war, nach Entscheidung des Sponsors und in Rücksprache mit der Entwicklungsgruppe des GTI vor Beendigung der Studie für die Analyse durch Version 2.0 ersetzt wurde. Für die Versionen des GTI werden identische Domänen verwendet; Version 2.0 differenziert, gegenüber Version 1.0, allerdings stärker nach dem Grad der Verbesserung und der Verschlechterung innerhalb der jeweiligen Domäne [22].

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Glukokortikoid-Toxizität“, erfasst mittels GTI (Version 2.0), ist weitestgehend nachvollziehbar. Da der Endpunkt ausschließlich bis Woche 26 erhoben wurde und eine wiederholte Knochendichtemessung alle 12 Monate empfohlen wird [1], kann der Entscheidung des pU die Domäne „Knochendichte“ nicht zu erfassen, gefolgt werden. Die Entscheidung steht im Einklang mit den Anweisungen zu GTI-Version 1.0 diese Domäne in Studien, in denen der GTI nicht über ≥ 1 Jahr erhoben wird, nicht zu berücksichtigen [22].

Der pU legt in Modul 4 des Nutzendossiers als Begründung für die verkürzte Beobachtungszeit vor, dass die Bewertung der Glukokortikoid-Toxizität ausschließlich für den Zeitraum erfolgen sollte, in dem die Patientinnen und Patienten des Prednison-Arms den, gemäß Studienplanung vorgesehenen, Prednison-Behandlungszyklus erhielten. Das Ausschleichen der im Rahmen der Studie angewendeten Glukokortikoid-Behandlung erfolgte auf 0 mg/Tag bis Woche 20. Da der Bezugszeitraum des GTI jeweils die letzten 3 Monate sind, sind die Messzeitpunkte zu Woche 13 und Woche 26 nachvollziehbar. Da mit der Behandlung mit Avacopan eine Reduzierung des Einsatzes der Glukokortikoide angestrebt wird, ohne dabei die Sicherheit oder Wirksamkeit zu beeinträchtigen, und die Umsetzung der Vergleichstherapie im Prednison-Arm (Dosierung von 60 mg/Tag mit Reduktion der Glukokortikoid-Behandlung im Studienverlauf) dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation im Grundsatz entspricht, erscheint das methodische Vorgehen des pU plausibel. Wegen der, gemäß Studienplanung, verkürzten Beobachtungszeit wird allerdings keine Glukokortikoid-induzierte Toxizität erfasst, die ab Woche 26 bis Woche 52 infolge einer Einnahme von Glukokortikoiden auftreten kann. An dieser Stelle ist zusätzlich darauf hinzuweisen, dass es sich bei dem gewählten Schema für das Ausschleichen der im Rahmen der Studie angewendeten Glukokortikoide (innerhalb von 20 Wochen auf 0 mg/Tag, nach 14 Wochen bereits auf 5 mg/Tag) unter Berücksichtigung der Ausführungen in den Leitlinien der EULAR/ERA-EDTA (2016) und des Canadian Vasculitis Research Network (2021) um ein rasches Vorgehen handelt [20,29].

Es bleibt unklar, durch wen der GTI in der ADVOCATE-Studie erhoben wurde. Laut Homepage zum GTI kann der 1. Teil der 9 Domänen („BMI“, „Glukosetoleranz“, „Blutdruck“, „Lipidwerte“, „Knochendichte“) durch die Studienleitung oder die Studienassistenten (z. B. anhand von Laborbefunden und der Messung der Körpermaße) ausgefüllt werden, der 2. Teil („Steroidmyopathie“, „Hauttoxizität“, „Neuropsychiatrische Toxizität“, „Infektionen“) durch die Prüffärztin / den Prüffarzt nach einer Untersuchung. Die Einschätzung der „Glukokortikoid-Toxizität“ über den GTI (Version 2.0) wurde nicht durch das Adjudication Committee überprüft.

Der Wechsel von GTI-Version 1.0 auf Version 2.0, 26 Monate nach Einschluss der ersten Patientin / des ersten Patienten, wird als unproblematisch eingeschätzt, da, den Ausführungen im Glossar folgend, davon auszugehen ist, dass die Prüffärztin / der Prüffarzt den Grad einer im

Zeitverlauf beobachteten Verbesserung oder Verschlechterung unter Anwendung von Version 1.0 des GTI, in Analogie zu Version 2.0, hinreichend detailliert dokumentiert hat und/oder den Grad mithilfe von Einträgen im Dokumentationsbogen (Case Report Form) ableiten kann.

Anzumerken ist, dass aufgetretene Nebenwirkungen, die in einem möglichen Zusammenhang mit einer Glukokortikoid-Behandlung stehen, auch ab der 1. Dosis der Studienmedikation über den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der Kategorie „Sicherheit“ erhoben wurden (siehe Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“).

Patientenrelevanz

Eine Verringerung oder Vermeidung von Glukokortikoid-induzierten Nebenwirkungen wird als patientenrelevant eingestuft. Die Messung der Glukokortikoid-Toxizität über den GTI (Version 2.0) basiert allerdings teilweise auf Vitalparametern und laborchemischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Bei Gewichtung der einzelnen Items im GTI ist nicht einschätzbar, ob die ermittelten Gewichte die Relevanz der Veränderung für die Patientinnen und Patienten abbildet oder ob z. B. einem Anstieg der Schwere der Hauttoxizität von leicht auf mittelschwer (gewichtet mit 18 Punkten) aus Patientenperspektive eine höhere Bedeutung beigemessen wird als dem Anstieg des BMI um > 2 bis < 5 BMI-Einheiten (gewichtet mit 21 Punkten).

Validität

GTI-Version 1.0 wurde im Jahr 2017 von einer multidisziplinären Expertenkommission aus 19 Expertinnen und Experten (aus USA, Kanada, Europa, Australien) mit langjähriger Erfahrung in der Anwendung von Glukokortikoiden im klinischen Alltag entwickelt [22]. Die Entwicklung des GTI wurde in 6 Phasen vorgenommen: 1) Literatur-Review, 2) Item-Auswahl im nominalen Gruppenprozess (mit Definition der zu messenden Konstrukte), 3) Gruppierung der Items nach Domänen und aufsteigende Anordnung nach Schweregrad, 4) Überprüfung des Erstentwurfs auf Funktionsfähigkeit/Verständlichkeit durch Expertenkommission, 5) relative Gewichtung der einzelnen Items (mithilfe der Multicriteria Decision Analysis (MCDA)) und 6) Evaluation anhand von Fallberichten (Patient Cases) durch die beteiligten Expertinnen und Experten sowie eine multidisziplinäre Gruppe aus 17 Testerinnen und Testern mit Expertise in den Bereichen Rheumatologie (pädiatrisch), Allergologie und Immunologie, Dermatologie, Nephrologie oder Pneumologie [22]. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Gabe von Glukokortikoiden indiziert ist, waren in die Entwicklung des GTI nicht involviert.

Der pU referenziert in den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen ein Abstract einer prospektiven, nicht interventionellen klinischen Studie [5]. Die Abstract-Einreichung berichtet Ergebnisse einer Untersuchung zur Anwendung des GTI (Version 2.0) bei 37 Patientinnen und Patienten mit systemischen Vaskulitiden (darunter 10 (27 %) mit ANCA-assoziiertes Vaskulitis), die mit Glukokortikoiden behandelt wurden. Auf Basis dieser Ergebnispräsentation kommt der pU zu dem Schluss, dass die Scores GTI-AIS und GTI-CWS des GTI (Version 2.0) in der Lage sind, eine Veränderung der Glukokortikoid-induzierten Toxizität zu erfassen. Anhand des Abstracts lassen sich allerdings keine ausreichend validen Ergebnisse ableiten.

Nicht eindeutig sind die Ergebnisse einer Validierungsstudie zum GTI (Version 2.0), die an 101 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die 12 Monate mit Mepolizumab behandelt wurden, durchgeführt wurde [18]. Die Ergebnisse deuten an, dass die GTI-Scores (GTI-AIS und GTI-CWS) statistisch nicht signifikant mit der Reduktion der oral angewendeten Glukokortikoide unter einer 12-monatigen Behandlung mit Mepolizumab korreliert. Obschon sich im Mittel eine Besserung der Toxizität (GTI-AIS -35,7) und statistisch signifikante Verbesserung in patientenberichteten Endpunkten – wie z. B. Mini Asthma Quality of Life Questionnaire, Asthma Control Questionnaire und St George's Respiratory Question-

naire – unter Behandlung zeigten, fand sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem GTI-AIS und diesen patientenberichteten Endpunkten. Die Autorinnen und Autoren der Studie kommen zu dem Schluss, dass eine Änderung der Glukokortikoid-induzierten Toxizität im Zeitverlauf zwischen Patientinnen und Patienten stark variiert und dass eine Reduzierung der Glukokortikoid-Dosis nicht zwangsläufig mit einer Abnahme der Glukokortikoid-Toxizität einhergeht [18].

Für den GTI-CWS und GTI-AIS fehlen Untersuchungen zur Reliabilität. Da mit dem GTI (Version 2.0) teilweise auch Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung oder das metabolische Syndrom (Blutdruck, Lipidwerte, BMI und Blutzucker) erfasst werden, können Veränderungen in den beiden GTI-Scores nicht nur durch eine veränderte Glukokortikoid-Exposition, sondern auch durch eine Änderung des Lebensstils (wie Ernährungsumstellung, vermehrte Bewegung und Verhaltensmodifikation) hervorgerufen werden. Bei einer zufälligen Zuordnung ist jedoch davon auszugehen, dass die entstehenden Gruppen sich sowohl bezüglich bekannter als auch unbekannter Confounder nicht systematisch unterscheiden.

Gabe von nicht im Rahmen der Studie verabreichten Glukokortikoiden

Der Endpunkt „Gabe von nicht im Rahmen der Studie verabreichten Glukokortikoiden“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gabe von nicht im Rahmen der Studie angewendeten Glukokortikoiden“ wird durch den pU ausschließlich für Modul 4 des Nutzendossiers als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft. Hierfür stellt der pU die Anzahl und den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die nicht im Rahmen der Studie verabreichte Glukokortikoide erhielten. Nicht im Rahmen der Studie angewendete Glukokortikoide mussten, gemäß Studienprotokoll, möglichst vermieden werden. Als nicht im Rahmen der Studie angewendete Glukokortikoide sind alle verabreichten Glukokortikoide definiert (als Dosis des kumulierten Prednison-Äquivalents (in mg)), die nicht dem im Protokoll vorgesehenen Prednison-Behandlungszyklus entsprechen (siehe Abschnitte „Kontrolle“ und „Erlaubte Begleitmedikation“ in Tabelle 4).

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Gabe von nicht im Rahmen der Studie verabreichten Glukokortikoiden“ ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der (reduzierte) Einsatz von Glukokortikoiden zur Behandlung ANCA-assoziiierter Vaskulitiden wird nicht als unmittelbar patientenrelevant bewertet. Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können in einer Nutzenbewertung als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile von Avacopan, die sich durch eine reduzierte Gabe von Glukokortikoiden ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, z. B. durch eine Verringerung der Krankheitssymptome, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von belastenden Glukokortikoid-induzierten Nebenwirkungen.

Die Reduktion der Glukokortikoid-Dosierung unter die Cushingschwelle wird als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen. Der pU legt mit dem Nutzendossier keine Auswertungen vor, anhand derer sich ableiten lässt, bei wie vielen Patientinnen und Patienten der Einsatz der Glukokortikoide auf eine tägliche Dosierung (in mg) unterhalb der Cushingschwelle reduziert werden konnte.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis

Der Endpunkt „Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis“ wird durch den pU ausschließlich für Modul 4 des Nutzendossiers als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

„Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis“ umfasst sowohl die Gabe von nicht im Rahmen der Studie angewendeten Glukokortikoiden (siehe Endpunkt „Gabe von nicht im Rahmen der Studie verabreichten Glukokortikoiden“) als auch den, gemäß Studienprotokoll vorgesehenen, Prednison-Behandlungszyklus (ab Tag 1 mit Ausschleichen über 20 Wochen) (siehe Tabelle 4).

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis“ ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Siehe Diskussion der Patientenrelevanz des Endpunkts „Gabe von nicht im Rahmen der Studie verabreichten Glukokortikoiden“.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Nierenfunktion (eGFR)

Der Endpunkt „Nierenfunktion“, erfasst mittels geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR), wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz der vom pU vorgelegten Auswertungen ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Nierenfunktion“ wurde über die eGFR bei Patientinnen und Patienten mit einer Nierenbeteiligung zu Baseline ausgewertet.

Eine Nierenbeteiligung war operationalisiert als das Vorliegen von ≥ 1 nierenbezogenem Item im BVAS (Version 3). Für das Organsystem „Niere“ werden in der Checkliste des BVAS die Items „Hypertonie“, „Proteinurie“, „Hämaturie“, „Kreatinin im Serum erhöht“ ($\geq 125 \mu\text{mol/l}$) sowie „Anstieg Serumkreatinin um 30 % oder Reduktion Kreatinin-Clearance um $> 25 \%$ “ abgefragt.

Die Berechnung der eGFR basiert auf Messungen des Serumkreatinins.

Bei Erwachsenen mittels „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD)-Formel:

$$eGFR \text{ (in ml/min/1,73m}^2\text{)} = 175 * \text{Serumkreatinin (in mg/dl)}^{-1,154} * \text{Alter (in Jahren)}^{-0,203} * 0,742 \text{ (falls weiblich)} * 1,21 \text{ (falls schwarz / afroamerikanisch)}$$

Bei Jugendlichen mittels modifizierter Schwarz-Formel:

$$eGFR \text{ (in ml/min/1,73m}^2\text{)} = (0,413 * \text{Größe [in cm]}) / \text{Serumkreatinin (in mg/dl)}$$

Bei Erwachsenen mit japanischer Abstammung:

$$eGFR \text{ (in ml/min/1,73m}^2\text{)} = 194 * \text{Serumkreatinin (in mg/dl)}^{-1,094} * \text{Alter (in Jahren)}^{-0,287} * 0,739 \text{ (weiblich)}$$

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Nierenfunktion“ ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Bei der Messung der Nierenfunktion mittels eGFR handelt es sich um einen asymptomatischen Befund auf Basis von Laborparametern. Vom pU wurden mit dem Nutzendossier keine Studien eingereicht, auf Basis derer die eGFR als validierter Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte eingestuft werden kann.

Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass die Nierenfunktion (eGFR) als Determinante einer Nierenfunktionsstörung, durch den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ als ein patientenrelevanter Endpunkt angesehen wird.

In der ADVOCATE-Studie erfolgte eine Schätzung der eGFR nur bei Patientinnen und Patienten mit Nierenbeteiligung zu Baseline. Eine Nierenbeteiligung lag bei 134 Patientinnen und Patienten (81 %) im Avacopan-Arm und bei 134 (82 %) im Prednison-Arm vor. Es lässt sich nicht ausschließen, dass Patientinnen und Patienten ohne Nierenbeteiligung zu Baseline, die nicht von der Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasst sind, im Verlauf der Studie eine Nierenbeteiligung entwickeln. Nicht in die Studie eingeschlossen wurden, den Angaben im Protokoll folgend, Personen mit einer Niereninsuffizienz im GFR-Stadium 5 (eGFR von $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Unter den Personen mit Nierenbeteiligung zu Baseline hatten 52 (31 %) im Avacopan-Arm und 48 (29 %) im Prednison-Arm eine eGFR von 15 bis $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, die einer Niereninsuffizienz im GFR-Stadium 4 entspricht.

Es lässt sich anhand der vom pU mit dem Nutzendossier eingereichten Auswertungen für den Endpunkt „Nierenfunktion“ nicht ableiten, bei wie vielen Personen mit Nierenbeteiligung sich zu Woche 52 eine Änderung des GFR-Stadiums zeigte.

Validität

Die Bestimmung der Nierenfunktion anhand der eGFR (geschätzt mittels MDRD-Formel) wird im Grundsatz als valide eingestuft. Gemäß Ausführungen der KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) sind die Formeln der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) der MDRD-Formel bei Erwachsenen insbesondere mit einer $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ jedoch hinsichtlich ihrer Messgenauigkeit überlegen [12,13]. In der ADVOCATE-Studie lag bei ca. 21 % der Patientinnen und Patienten zu Baseline eine eGFR von $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vor.

Die KDIGO empfiehlt, die eGFR anhand einer modifizierten, länderspezifischen MDRD-Formel bzw. CKD-EPI-Formel, falls vorhanden, zu berechnen, da diese eine höhere Genauigkeit in der Abschätzung der eGFR zeigten (z. B. für japanische Patientinnen und Patienten [16]).

Für Kinder und Jugendliche wird von der KDIGO die Abschätzung der eGFR über die Schwartz-Formel empfohlen [11,16].

Albuminurie (UACR)

Der Endpunkt „Albuminurie“, erhoben über die Albumin-Kreatinin Ratio im Urin (UACR), wird in der Nutzenbewertung aufgrund der unklaren Patientenrelevanz der vom pU vorgelegten Auswertungen ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Albuminurie“ wurde über die UACR (in mg/g Kreatinin) bei Patientinnen und Patienten mit Nierenbeteiligung und Albuminurie ($UACR \geq 10 \text{ mg/g Kreatinin}$) zu Baseline ausgewertet.

Eine Nierenbeteiligung war analog zur Definition einer Nierenbeteiligung beim Endpunkt „Nierenfunktion“ operationalisiert (siehe Endpunkt „Nierenfunktion (eGFR)“).

Zur Berechnung der UACR wurde zur jeweiligen Studienvisite eine Urinprobe (Mittelstrahlurin) abgegeben, zur Visite an Tag 1 vor der 1. Dosis der Studienmedikation. Die Urinuntersuchung und die Berechnung der UACR erfolgten ab Tag 1 durch ein zentrales Labor.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Albuminurie“ ist nachvollziehbar. Laut Ausführungen der KDIGO bedeutet eine UACR < 10 mg/g Kreatinin eine UACR im normalen Bereich, eine UACR < 30 mg/g Kreatinin, gemäß Albuminurie-Stadieneinteilung, eine normale bis leicht erhöhte UACR [12].

Patientenrelevanz

Bei Erfassung der Albuminurie anhand der UACR handelt es sich um einen asymptomatischen Befund auf Basis von Laborparametern. Vom pU wurden mit dem Nutzendossier keine Studien eingereicht, auf Basis derer die UACR als validierter Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte eingestuft werden kann.

Die KDIGO empfiehlt, eine Nierenfunktionsstörung (CKD-Stadium) nach Ursache, GFR-Stadium und Albuminurie-Stadium einzuteilen [12]. Dieser Empfehlung folgend, sollte die Bestimmung des Schweregrads einer Nierenfunktionsstörung sowohl anhand der eGFR (GFR-Stadien G1–G5) als auch anhand der Albuminurie (Albuminurie-Stadien A1–A3) erfolgen.

In der ADVOCATE-Studie erfolgte eine Berechnung der UACR ausschließlich bei Personen mit Nierenbeteiligung und Albuminurie (UACR \geq 10 mg/g Kreatinin) zu Baseline. Im Avacopan-Arm lag bei 125 Personen (75 %) eine Nierenbeteiligung und UACR \geq 10 mg/g Kreatinin zu Baseline vor, im Prednison-Arm bei 128 (78 %). Es lässt sich dabei nicht ausschließen, dass Patientinnen und Patienten, bei denen zu Baseline keine Nierenbeteiligung oder UACR \geq 10 mg/g Kreatinin vorlag und die folglich nicht von der Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasst sind, im Verlauf der Studie eine Nierenbeteiligung entwickeln.

Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass von den Patientinnen und Patienten mit Nierenbeteiligung und UACR \geq 10 mg/g Kreatinin zu Baseline, 81 (65 %) im Avacopan-Arm und 74 (58 %) im Prednison-Arm eine UACR > 300 mg/g Kreatinin hatten, die einer höhergradigen Nierenfunktionsstörung im Albuminurie-Stadium A3 entspricht.

Es lässt sich anhand der vom pU eingereichten Auswertungen für den Endpunkt „Albuminurie“ nicht ableiten, bei wie vielen Personen mit Nierenbeteiligung und Albuminurie zu Baseline sich zu Woche 52, gemeinsam mit der Bestimmung der eGFR für den Endpunkt „Nierenfunktion“, eine Änderung der CKD-Stadieneinteilung zeigte.

Validität

Die Bestimmung der UACR wird als valide angesehen.

Entzündungsaktivität der Nieren (MCP-1-Kreatinin-Ratio im Urin)

Der Endpunkt „Entzündungsaktivität der Nieren“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund einer nicht-gegebenen Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Entzündungsaktivität der Nieren“ wurde anhand der MCP-1-Kreatinin-Ratio im Urin (in pg/mg Kreatinin) bei Personen mit Nierenbeteiligung zu Baseline ausgewertet.

Eine Nierenbeteiligung war analog zur Definition einer Nierenbeteiligung beim Endpunkt „Nierenfunktion“ operationalisiert (siehe Endpunkt „Nierenfunktion (eGFR)“).

Zur Bestimmung des MCP-1 im Urin wurde das ELISA-Testverfahren eingesetzt. Hierfür musste zur jeweiligen Studienvisite eine Urinprobe (Mittelstrahlurin) abgegeben werden, zur Visite an

Tag 1 vor der 1. Dosis der Studienmedikation. Die Urinuntersuchung wurde ab Tag 1 durch ein zentrales Labor durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Entzündungsaktivität der Nieren“ ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Entzündungsaktivität der Nieren“ wird durch den pU in Modul 4 des Nutzendossiers damit begründet, dass Entzündungsreaktionen in den Nieren eine Nierenfunktionsstörung hervorrufen können. Da seitens des pU keine Studien zur Validierung der Entzündungsaktivität der Nieren als ein Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vorgelegt wurden, wird der Endpunkt „Entzündungsaktivität der Nieren“, erfasst mittels MCP-1-Kreatinin-Ratio im Urin, als nicht patientenrelevant eingestuft.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

ANCA-Status

Der Endpunkt „ANCA-Status“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund einer nicht-gegebenen Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Für den Endpunkt „ANCA-Status“ erfolgte eine ANCA-Testung (auf PR3-ANCA und MPO-ANCA) ab Tag 1 mittels ELISA in einem zentralen Labor. Hierfür fand zur jeweiligen Studienvsiste eine Blutentnahme statt, zur Studienvsiste an Tag 1 vor der 1. Dosis der Studienmedikation.

Für den Studienbericht hat der pU Patientinnen und Patienten als „ANCA-negativ“ eingestuft, bei denen im Zeitverlauf keine ANCA im Serum mehr nachweisbar waren.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „ANCA-Status“ ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der pU misst dem Monitoring des ANCA-Titers eine hohe Bedeutung bei, begründet in Modul 4 des Nutzendossiers die Patientenrelevanz des ANCA-Status allerdings nicht hinreichend. Die Diagnostik und Klassifikation ANCA-assoziiierter Vaskulitiden anhand einer ANCA-Testung wird als nicht patientenrelevant eingestuft.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Organschäden (VDI)

Der Endpunkt „Organschäden“ wird in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz einzelner Items und einer fehlenden Gewichtung aller Items nach Schwere der chronischen gesundheitlichen Beeinträchtigung ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Organschäden“ wurde anhand des Vasculitis Damage Index (VDI) erhoben. Der VDI ist ein Instrument zur Messung chronischer Schäden von Patientinnen und Patienten mit systemischen Vaskulitiden, das von der Prüferin / dem Prüfer ausgefüllt wird.

Eine „Schädigung“ ist definiert als medizinisches Vorkommnis, das über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten nach Manifestation einer systemischen Vaskulitis anhält.

Die Checkliste des VDI umfasst 64 Items, die 11 Domänen zugeordnet sind (siehe Tabelle 37 im Anhang):

- Muskel-Skelett-System (5 Items)
- Haut / Schleimhaut (3 Items)
- Auge (7 Items)
- HNO-Trakt (6 Items)
- Lunge (7 Items)
- Herz (7 Items)
- Periphere Blutgefäße (8 Items)
- Gastrointestinaltrakt (4 Items)
- Niere (3 Items)
- Neuropsychiatrische Manifestation (8 Items)
- Andere (6 Items)

Jedes mit „Ja“ beantwortete Item erhält einen Punkt. Ein Gesamtwert im VDI zwischen 0 und 64 Punkten ergibt sich durch Addition der mit „Ja“ beantworteten Items; höhere Werte bedeuten ein höheres Ausmaß an Organschäden. Der VDI beträgt zu Baseline in der Regel 0, es sei denn, eine systemische Vaskulitis liegt bereits über einen Zeitraum von 3 Monaten (oder länger) vor und eine Schädigung, die von der Checkliste des VDI umfasst ist, ist seit der Manifestation der ANCA-assoziierten Vaskulitis entweder neu aufgetreten oder hat sich verschlechtert.

Da eine gesundheitliche Beeinträchtigung, die im Laufe der Zeit abgeklungen ist, fortlaufend in die Bestimmung des Gesamtwerts einfließt, ist keine Besserung (entspricht einer Reduktion des VDI-Scores) abbildbar. Die Einschätzung der Prüffärztin / des Prüffarztes mittels VDI wurde durch das Adjudication Committee überprüft.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Organschäden“ ist weitestgehend nachvollziehbar.

Die EULAR empfiehlt den Einsatz des VDI zur Erfassung chronischer Schäden von Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Vaskulitis [9,29]. Die Mindestdauer von 3 Monaten, die für eine Einstufung von Schäden als „chronisch“ erfüllt sein musste, wurde, laut Angaben der Entwicklungsgruppe des VDI, willkürlich zur Abgrenzung von der aktuellen Krankheitsaktivität festgelegt [8].

Dadurch, dass mit dem VDI auch krankheitsbedingte, chronische Schäden erfasst werden, die bei Patientinnen und Patienten seit der Diagnosestellung aufgetreten sind, kann die Messung des Endpunkts „Organschäden“ Daten umfassen, die retrospektiv erhoben werden. Durch den pU werden in den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen keine Angaben gemacht, wie die Prüffärztin / der Prüffarzt zum Zeitpunkt des Screenings eine rückblickende, verlässliche Beurteilung vorgenommen hat (z. B. mittels Krankenakten mit stringenter Dokumentation der Krankheitsgeschichte).

Patientenrelevanz

Organschäden werden als patientenrelevant eingestuft. Die Erfassung der Organschäden über den VDI basiert, gemäß den Erläuterungen im Glossar zum VDI [8], allerdings teilweise auf Vitalparametern, bildgebenden Verfahren und auf Laborparametern (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie, Proteinurie und Hypertonie) und nicht ausschließlich auf einer von Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik.

Der Bestimmung des VDI liegt eine Gleichgewichtung der Items (je 1 Punkt) zugrunde, obwohl sich die chronischen Schäden nach Schwere und Ausmaß gesundheitlicher Beeinträchtigungen unterscheiden. Es ist davon auszugehen, dass Personen mit systemischen Vaskulitiden den 64 Items des VDI eine unterschiedliche Bedeutung beimessen.

Validität

Der VDI wurde 1997 von der multidisziplinären Birmingham Vasculitis Group, in Anlehnung an den SLICC/ACR Damage Index (für die Indikation systemischer Lupus erythematoses), entwickelt. Eine in einem nominalen Gruppenprozess abgestimmte Liste an Items wurde unter Diskussion mit Mitgliedern der European Community Concerted Action Group for the Study of Therapeutic Trials in Systemic Vasculitis (ECSYVASTRIAL) überarbeitet und anschließend durch Präsentation auf internationalen Kongressen zu systemischen Vaskulitiden einem Peer-Review-Prozess unterzogen. In Ergänzung zur Checkliste wurden Anleitungen zum VDI verfasst und zusätzlich ein Glossar erstellt [8]. Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Vaskulitis waren in die Entwicklung des VDI nicht involviert.

Die erste Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften des VDI wurde an 100 Personen mit systemischen Vaskulitiden (darunter 47 Personen mit GPA (organlimitiert bei 27) und 8 mit MPA) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass der VDI mit dem SNV Damage Index und dem SLICC/ACR Damage Index in moderatem bis hohem Maß korreliert. Im Vergleich zu einer Kontrolle von 12 Personen mit GPA, die verstorben waren, hatten die 47 der 100 Personen mit GPA zum letzten Messzeitpunkt einen statistisch signifikant geringeren VDI-Score [8].

In einer Untersuchung an 283 Patientinnen und Patienten mit Vaskulitiden konnte eine hohe, positive Korrelation zwischen dem VDI und dem Combined Damage Assessment Index (CDA) gezeigt werden. Es zeigte sich mit dem BVAS erwartungsgemäß keine hohe Korrelation, da mit dem BVAS die aktuelle Krankheitsaktivität, anstelle chronischer Schäden, erfasst wird [26].

Für eine Einschätzung der Inter-Rater-Reliabilität erfolgte eine Erfassung chronischer Schäden über den VDI bei 8 Patientinnen und Patienten durch 4 Mitglieder der ECSYVASTRIAL. Hierbei konnten ausreichende bis moderate Übereinstimmungen gezeigt werden, die sich allerdings, abhängig vom jeweiligen Organsystem und von der paarweisen Konstellation der 4 Mitglieder, teilweise deutlich unterschieden [8]. In einer weiteren Untersuchung zeigte sich auf Basis der Beurteilung von 28 Patientinnen und Patienten mit Vaskulitiden durch jeweils 2 Personen eine hohe Inter-Rater-Reliabilität [26]. Zur Einschätzung der Intra-Rater-Reliabilität wurden 14 Personen mit einer Vaskulitis innerhalb von 3 Monaten zweimal durch eine identische Person begutachtet. Es zeigte sich dabei eine hohe Übereinstimmung [26].

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde über die Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) zu den Studienvisiten jeweils vor Anwendung der Studienmedikation durch die Patientinnen und Patienten erfasst.

Der EQ-5D-5L (European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level) umfasst 5 Dimensionen („Mobilität“, „Selbstpflege“, „Gewöhnliche Aktivitäten“, „Schmerz / Unwohlsein“, „Angst / Depression“) mit je 5 Antwortmöglichkeiten (von 1 „keine Probleme“ bis 5 „extreme Probleme“) und die VAS.

Bei der VAS handelt es sich um eine numerische Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientin / der Patient die Frage zu ihrem / seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beant-

wortet. „0“ steht für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand, „100“ für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Wenn möglich, haben nicht-englischsprachige Patientinnen und Patienten eine in die jeweilige Landessprache übersetzte und validierte Version des EQ-5D-5L ausgefüllt. Zu den Visiten stand den Patientinnen und Patienten jeweils eine Administratorin / ein Administrator zur Klärung von Fragen und Bedenken zur Seite und um die Wichtigkeit des Ausfüllens des EQ-5D-5L zu betonen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitszustand“ ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Eine von den Patientinnen und Patienten berichtete Verbesserung des Gesundheitszustands wird als patientenrelevant eingestuft.

Der pU stellt im Nutzendossier, neben Ergebnissen zur VAS des EQ-5D-5L, den Index-Wert des EQ-5D-5L dar, der zur Ableitung eines gesundheitsökonomischen Gesamtnutzwerts berechnet wird. Der Berechnung liegen Gewichtungen zugrunde, die anhand von Befragungen der Allgemeinbevölkerung ermittelt wurden. Da der Nutzwert nicht anhand von Befragungen der Patientenpopulation mit der vorliegenden Indikation ermittelt wird, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation nicht gegeben [7].

Validität

Die VAS des EQ-5D wird als valide angesehen.

2.3.3 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde zu den Studienvisiten vor Gabe der Studienmedikation durch die Patientinnen und Patienten mittels Short Form-36 Health Survey (SF-36), Version 2, erfasst.

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen für die Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Patientinnen und Patienten. Der SF-36 beinhaltet 36 Items, von denen 35 Items 8 Domänen zugeordnet sind:

- Körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items)
- Körperliche Rollenfunktion (4 Items)
- Körperliche Schmerzen (2 Items)
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items)
- Vitalität (4 Items)
- Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items)
- Emotionale Rollenfunktion (3 Items)
- Psychisches Wohlbefinden (5 Items)

Die Bildung der Domänenscores erfolgt durch Summierung der Werte der Items pro Domäne und anschließender Transformation der Summen auf Werte von 0 bis 100.

Zusätzlich werden die 8 Domänen zu einem körperlichen Summenscore (Physical Component Summary (PCS)) und einem psychischen Summenscore (Mental Component Summary (MCS)) zusammengefasst, jeweils mit einer Summenskala von 0 bis 100. Für die Domänen- und Summenscores bedeuten höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Vom pU wurden in den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen keine Angaben zum Bezugszeitraum gemacht. Insoweit möglich, haben nicht-englischsprachige Patientinnen und Patienten eine in die jeweilige Landessprache übersetzte, validierte Version des Fragebogens ausgefüllt. Zu den Studienvisiten stand den Patientinnen und Patienten eine Administratorin / ein Administrator zur Klärung von Fragen und Bedenken zur Seite und um die Wichtigkeit des Ausfüllens des EQ-5D-5L zu betonen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist weitgehend nachvollziehbar. Es bleibt jedoch unklar, welchen Bezugszeitraum der pU für den SF-36 gewählt hat. Gemäß Manual zum SF-36 [15] wird zwischen einer Recall-Periode von 1 Woche und 4 Wochen unterschieden. Aufgrund von Abständen von über 4 Wochen zwischen den Messzeitpunkten ist davon auszugehen, dass der Bezugszeitraum jeweils die letzten 4 Wochen waren.

Für die Berechnung der Domänen- und Summenscores sieht das Manual zum SF-36 [15] eine Normierung vor, die dazu führt, dass sich für eine Normalbevölkerung, repräsentiert durch die Normstichprobe des SF-36, eine Verteilung mit Mittelwert 50 und Standardabweichung 10 ergibt. Es ist unklar, aus welchen Gründen der pU, entgegen der Anleitungen im Manual, keine Bildung von T-Scores vorgenommen hat.

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität entspricht entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV einem patientenrelevanten Endpunkt.

Validität

Der SF-36 (Version 2) ist ein generischer und validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Patientinnen und Patienten [15].

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes nachteilige medizinische Vorkommnis, das Patientinnen und Patienten widerfährt, denen die Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung vermutet worden ist. Ein UE kann jedes ungünstige und/oder unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder jede Krankheit sein, das/die vorübergehend mit der Anwendung der Studienmedikation in Verbindung steht. Interkurrente Erkrankungen oder Verletzungen sowie eine Verschlechterung von bereits vorbestehenden Erkrankungen sind von der Definition von UE umfasst.

UE wurden ab der 1. Dosis der Studienmedikation an Tag 1 bis zu Woche 60 (einschließlich 8-wöchiges Follow-up) erfasst. Jedwedes UE wird bis zu seinem Abklingen oder, wenn das UE dauerhaft bestehen bleibt, bis zur Abklärung einer potentiellen Ursache nachbeobachtet.

Ein (kausaler) Zusammenhang von UE mit Avacopan / Avacopan-Placebo, Glukokortikoiden, CYC, RTX, AZA oder MMF wurde nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers und des Sponsors eingeteilt in „unwahrscheinlich“ und „wahrscheinlich“.

UE wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; Version 19.1), kodiert und nach folgendem vom pU gewählten Schema klassifiziert, das sich an den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) orientiert:

- mild (Grad 1): Keine Beeinträchtigung bei Verrichtung von üblichen Aktivitäten.
- moderat (Grad 2): Einige Beeinträchtigungen bei Verrichtung von üblichen Aktivitäten.
- schwer (Grad 3): Unfähigkeit zur Verrichtung von üblichen Aktivitäten.
- lebensbedrohlich (Grad 4): Unmittelbare Todesgefahr.
- tödlich (Grad 5): Tod.

Für den Studienbericht wurden Laborparameter (darunter Lebertransaminasewerte, Bilirubin, Kreatinphosphokinase und Blutwerte (Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobinwert)) nach CTCAE (Version 5.0) klassifiziert.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jedes UE, das:

- tödlich ist,
- lebensbedrohend ist,
- eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich macht,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt,
- mit kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern einhergeht oder
- ein anders wichtiges medizinisches Ereignis ist, das die Patientin / den Patienten gefährdet oder Maßnahmen zur Vermeidung eines der genannten Vorfälle erforderlich macht.

Davon ausgenommen sind operative Eingriffe, deren Durchführung im Studienverlauf bereits zum Zeitpunkt des Screenings bekannt war, und geplante Krankenhausaufenthalte, die explizit nicht mit der Anwendung der Studienmedikation im Zusammenhang standen und die mit der Prüferin / dem Prüfer vor Randomisierung abgesprochen waren. Krankenhausaufenthalte, die am Abend von Tag 1 begannen und ggf. länger andauerten, werden nicht als SUE gewertet, es sei denn, weitere Kriterien für ein SUE waren erfüllt.

Eine schwerwiegende Nebenwirkung war operationalisiert als SUE, für das ein kausaler Zusammenhang mit Avacopan / Avacopan-Placebo mindestens als möglich angenommen wird.

Ein Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkung (SUSAR) war definiert als SUE, für das ein kausaler Zusammenhang mit Avacopan / Avacopan-Placebo mindestens als möglich angenommen wird und deren Art, Schweregrad oder Häufigkeit nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt (z. B. Angioödem oder Leberschäden). Ereignisse, die mit der Grunderkrankung im Zusammenhang standen, wie z. B. Rezidiv oder Verschlechterung der Erkrankung, wurden nicht als SUSAR gewertet, es sei denn, ein kausaler Zusammenhang mit Avacopan wurde als möglich angesehen.

Als UE von Interesse hat der pU im Studienbericht

- Infektionen (umfasst Preferred Terms (PT) aus der Systemorganklasse (SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“),
- Erhöhte Werte in Leberfunktionstests (PT „Leberenzym erhöht“, PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“, PT „Bilirubin im Blut erhöht“, PT „Leberfunktionstest erhöht“, PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“, PT „Transaminasen erhöht“ und PT „Leberfunktionstest anormal“ aus SOC „Untersuchungen“ und PT „Leberfunktion anormal“, PT „Arzneimittelbedingter Leberschaden“, PT „Hepatitis cholestatisch“ und PT „Hepatozelluläre Schädigung“ aus SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“),

- Erniedrigte Leukozytenzahl (PT „Leukopenie“, PT „Lymphopenie“, PT „Neutropenie“, PT „Agranulozytose“, PT „Febrile Neutropenie“, PT „Knochenmarksversagen“, PT „Knochenmarktoxizität“ und PT „Panzytopenie“ aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, PT „Leukozytenzahl erniedrigt“, PT „Lymphozytenzahl erniedrigt“ und PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus der SOC „Untersuchungen“ und PT „Neutropenische Sepsis“ aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und
- Überempfindlichkeit (umfasst PT aus dem Standardised MedDRA Query (SMQ) „Hypersensibilität“)

genannt. Die PT, die mit erhöhten Werten in Leberfunktionstests oder mit einer erniedrigten Leukozytenzahl im Zusammenhang stehen, wurden in Version 2.0 des SAP, vor Datenbankabschluss, definiert.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ ist nachvollziehbar. Der pU legt für die Endpunktkategorie „Sicherheit“ keine Auswertungen vor, in denen Ereignisse der ANCA-assoziierten Vaskulitis (wie z. B. „Glomerulonephritis“ (PT) und „Pulmonale alveoläre Blutung“ (PT)) ausgeschlossen wurden.

Da die Einschätzung, ob das Auftreten von UE „wahrscheinlich“ / „unwahrscheinlich“ in einem (kausalen) Zusammenhang mit der Studienmedikation steht, subjektiv ist, werden die UE mit einem möglichen (kausalen) Zusammenhang in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von UE ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung von UE wird als valide angesehen.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ADVOCATE

Endpunkt	Studienphase	Behandlungsphase																ET	F/U
	Tag	SCR	1	8	15	22	29	50	71	92	113	141	183	225	274	316	365		
	Woche		1	2	3	4	7	10	13	16	20	26	32	39	45	52		421	
Todesfälle ¹⁾		-----x-----																	
Remission ²⁾³⁾													x						
Anhaltende Remission ²⁾³⁾																	x		
Frühe Remission ³⁾⁴⁾						x													
Rezidiv ⁴⁾							x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Glukokortikoid-Toxizität (GTI) ⁴⁾⁵⁾		x							x			x						x	
Nierenfunktion (eGFR) ⁴⁾	x ⁶⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Albuminurie (UACR) ⁴⁾	x ⁷⁾	x ⁸⁾	x	x		x			x			x		x			x		x
Organschäden (VDI) ⁴⁾	x											x					x	x	x
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		x ⁸⁾				x		x		x		x		x			x	x	x
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)		x ⁸⁾				x		x		x		x		x			x	x	x
Unerwünschte Ereignisse		-----x-----																	

¹⁾ Unerwünschte Ereignisse wurden ab der 1. Dosis der Studienmedikation an Tag 1, mit Ausnahme der Wochen 6, 8, 14 und 15, an Tag 1 jeder Studienwoche erfasst.

²⁾ Die Begleitmedikation mit Glukokortikoiden wurde, mit Ausnahme der Wochen 6, 8, 14 und 15, an Tag 1 jeder Studienwoche erfasst.

³⁾ Der BVAS wurde während des Screenings (Tag -14 bis -1), jeweils an Tag 1 in den Studienwochen 4, 10, 16, 26, 39, 52 und 60 und bei einer vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben.

⁴⁾ Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁵⁾ Der Endpunkt wurde mit GTI-Version 1.0 erhoben, jedoch mit GTI-Version 2.0 ausgewertet.

⁶⁾ Die Blutuntersuchung durfte während des Screenings durch ein lokales Labor erfolgen.

⁷⁾ Die Urinuntersuchung durfte während des Screenings durch ein lokales Labor erfolgen.

⁸⁾ Die Datenerhebung musste an Tag 1 vor der 1. Dosis der Studienmedikation erfolgen.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; ET: Early Treatment; F/U: Follow-Up Period; GTI: Glukokortikoid-Toxizitäts-Index; SCR: Screening Period; SF-36: Short Form-36 Health Survey; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin; VDI: Vasculitis Damage Index.

2.4 Statistische Methoden

Für die ADVOCATE-Studie liegen 2 Versionen des SAP vor, Version 1.0 vom 15.05.2019 und Version 2.0 vom 28.10.2019. Version 2.0 wurde vor dem Zeitpunkt des letzten Kontakts / der letzten Visite (01.11.2019) finalisiert.

Die wesentliche Änderung in beiden Versionen des SAP zu Protokoll-Amendment 4.0 vom 18.01.2019 war, dass die Analyse des Endpunkts „Glukokortikoid-Toxizität“ anhand der GTI-Scores (GTI-CWS und GTI-AIS) des GTI (Version 2.0) durchgeführt wird und nicht auf Basis von Version 1.0 (siehe Endpunkt „Glukokortikoid-Toxizität (GTI)“).

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Personen, die randomisiert wurden und die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
- Sicherheitspopulation: Entspricht der ITT-Population.

Datenschnitte

Für die Nutzenbewertung werden die Daten zu Studienende (letzter Kontakt / letzte Visite am 01.11.2019) herangezogen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Endpunkte „Remission“, „Anhaltende Remission“ und „Frühe Remission“

Für die Endpunkte „Remission“, „Anhaltende Remission“ und „Frühe Remission“ wird vom pU im Studienbericht, gemäß Ausführungen im SAP, die Risikodifferenz (Anteil an Personen mit Remission in Woche 26 bzw. Woche 52) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) und 1-seitigem p-Wert, basierend auf der Miettinen-Nurminen-Methode unter Adjustierung nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („Hintergrundtherapie“ (RTX i.v. vs. CYC i.v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)), berichtet.

Für das Nutzendossier berechnet der pU zudem Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) (jeweils unstratifiziert) mit den zugehörigen 95%-KI (Wald-Methode) und p-Werten. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 des Nutzendossiers und im SAP (Version 1.1 vom 04.10.2021), der für die post hoc durchgeführten Analysen erstellt wurde, erfolgten die Berechnung der Punktschätzer (ausgenommen RD), 95%-KI und 2-seitigen p-Werte jeweils mit einer Kontinuitätskorrektur. Die p-Werte basieren auf dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

Endpunkt „Rezidiv“

Für den Endpunkt „Rezidiv“ wird im Studienbericht gemäß Präspezifizierung, analog zu den Endpunkten „Remission“, „Anhaltende Remission“ und „Frühe Remission“, die RD (Anteil an Personen mit Rezidiv nach einer Remission in Woche 26) mit 95%-KI und 1-seitigem p-Wert mit der Miettinen-Nurminen-Methode, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („Hintergrundtherapie“ (RTX i.v. vs. CYC i.v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)), berichtet.

Für das Nutzendossier berechnet der pU zudem OR, RR und RD (jeweils unstratifiziert) mit den zugehörigen 95%-KI (Wald-Methode) und p-Werten. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 des Nutzendossiers und im SAP (Version 1.1 vom 04.10.2021), der für die post hoc durchgeführten Analysen erstellt wurde, erfolgten die Berechnung der Punktschätzer (ausgenommen RD), Intervallschätzer und 2-seitigen p-Werte jeweils mit einer Kontinuitätskorrektur. Die p-Werte basieren auf dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

Im Studienbericht werden durch den pU, entgegen der Präspezifizierung, keine Ergebnisse aus der Analyse für „Zeit bis zum Rezidiv“, operationalisiert anhand der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach Erreichen einer Remission in Woche 26, unter Angabe von Kaplan-Meier-Schätzern, Hazard Ratio (HR) [95%-KI] und 2-seitigem p-Wert (Log-Rank-Test) berichtet. Der pU führt hierzu aus, dass die Kaplan-Meier-Schätzung wegen eines geringen Anteils an Personen mit Ereignis nicht möglich war.

Für die präspezifizierte, explorative Analyse zu „Zeit bis zum Rezidiv“ (Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach einem erstmaligen Erreichen eines BVAS von 0) erfolgte im Studienbericht, neben der Abbildung der Kaplan-Meier-Kurven, die Angabe von HR [95%-KI] und 2-seitigem p-Wert (Log-Rank-Test) (jeweils unstratifiziert). Patientinnen und Patienten, bei denen bis zu Woche 52 kein Rezidiv aufgetreten ist, wurden zum letzten Messzeitpunkt des BVAS zensiert.

Endpunkte „Glukokortikoid-Toxizität“, „Nierenfunktion“, „Albuminurie“, „Organschäden“, „Gesundheitszustand“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte der Präspezifizierung folgend.

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurden durch den pU, den Angaben im SAP folgend, im Studienbericht auf Basis der Sicherheitspopulation deskriptiv dargestellt, separat pro Studienarm. Davon sind, gemäß Präspezifizierung, UE umfasst, die im 8-wöchigen Follow-up aufgetreten sind.

Für das Nutzendossier berechnet der pU zudem OR, RR und RD (jeweils unstratifiziert) mit den zugehörigen 95%-KI (Wald-Methode) und p-Werten. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 des Nutzendossiers und im SAP (Version 1.1 vom 04.10.2021), der für die post hoc durchgeführten Analysen erstellt wurde, erfolgten die Berechnung der Punktschätzer (ausgenommen RD), 95%-KI und 2-seitigen p-Werte jeweils mit einer Kontinuitätskorrektur. Die p-Werte basieren auf dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Endpunkt „Remission“

- Personen mit Studienabbruch vor Woche 26 wurden als Non-Responder gewertet.
- Personen mit vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation vor Woche 26, die jedoch nach dem Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet wurden, wurden, je nach Einschätzung durch das Adjudication Committee zu Woche 26, als Responder oder als Non-Responder gewertet.
- Personen mit fehlenden Werten zu Woche 26 wurden als Non-Responder gewertet.

Endpunkt „Anhaltende Remission“

- Personen mit Studienabbruch vor Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.
- Personen mit vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation vor Woche 26, die jedoch nach dem Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet wurden, wurden, je nach Einschätzung durch das Adjudication Committee zu Woche 52, als Responder oder als Non-Responder gewertet.
- Personen mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.

Sekundäre Endpunkte

Für die Analysen der sekundären Endpunkte wurden fehlende Werte nicht ersetzt.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Der pU berechnet für die Beurteilung der klinischen Relevanz der Effektschätzer aus Analysen stetiger Daten für Modul 4 des Nutzendossiers die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g. Da bei Betrachtung der vom pU vorgelegten SMD jedoch bezüglich der statistischen Signifikanz erhebliche Diskrepanzen zu den Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) auffallen, wird auf eine Darstellung von Hedges' g in der Nutzenbewertung verzichtet.

Gemäß Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers und im SAP (Version 1.1 vom 04.10.2021), der vom pU für die post hoc durchgeführten Analysen erstellt wurde, erfolgte die Berechnung der Punktschätzer (ausgenommen RD), 95%-KI und 2-seitigen p-Werte (Chi-Quadrat-Test) jeweils mit einer Kontinuitätskorrektur. Anzumerken ist, dass der Chi-Quadrat-Test mit der Korrektur, insbesondere bei größeren Stichproben, konservativer wird.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie ADVOCATE

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
ADVOCATE	ja ¹⁾	ja ¹⁾	ja ²⁾	ja ²⁾	nein	nein	niedrig

¹⁾ Die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu den beiden Studienarmen erfolgte zentral und verdeckt mit einem Interactive Response System und Minimierungsalgorithmus. Die Personen wurden im Verhältnis 1:1 dem Avacopan- oder dem Prednison-Arm zugeteilt. Die Randomisierung fand stratifiziert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i.v. vs. CYC i.v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) statt.

²⁾ Die Art der Verabreichung, das Aussehen (Form, Größe und Farbe) sowie das Einnahmeschema von Avacopan / Avacopan-Placebo und Prednison / Prednison-Placebo waren identisch („double-dummy“).

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Proteinase 3; RTX: Rituximab

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. In Tabelle 8 wird das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ADVOCATE

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Todesfälle	ja	ja ¹⁾	nein	nein	niedrig
Morbidität					
Remission	ja ²⁾	ja	nein	nein ³⁾	niedrig
Anhaltende Remission	ja ²⁾	ja	nein	nein ³⁾	niedrig
Frühe Remission ⁴⁾	ja ²⁾	ja	nein	nein ³⁾	niedrig
Rezidiv ⁴⁾					
primäre Analyse	ja ²⁾	nein ⁵⁾	nein	nein ³⁾	hoch
explorative Analyse	ja ²⁾	nein ⁶⁾	nein	ja ⁷⁾⁹⁾	unklar
Glukokortikoid-Toxizität (GTI) ⁴⁾	ja	ja	nein	nein	niedrig
Nierenfunktion (eGFR) ⁴⁾	ja	nein ⁸⁾	nein	ja ⁹⁾	hoch
Albuminurie (UACR) ⁴⁾	ja	nein ¹⁰⁾	nein	ja ⁹⁾	hoch
Organschäden (VDI) ⁴⁾	ja ²⁾	ja	nein	nein	niedrig
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	ja	ja	nein	nein	niedrig
Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	ja	ja	nein	nein	niedrig
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja ¹⁾	nein	ja ¹¹⁾	unklar

¹⁾ Auswertungen auf Basis der Sicherheitspopulation (entspricht der ITT-Population)

²⁾ Vor einer Entblindung durch Adjudication Committee adjudiziert.

³⁾ Die Bewertung des Verzerrungspotentials anhand des Kriteriums erfolgt auf Basis der stratifizierten Analyse.

⁴⁾ Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt (siehe Kapitel 2.3.2).

⁵⁾ Für den Endpunkt „Rezidiv“ wurden nur Personen mit einer Remission in Woche 26 (definiert als Erreichen eines BVAS von 0 und keine Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis in den 4 Wochen vor Woche 26) berücksichtigt (120 (72 %) im Avacopan-Arm, 115 (70 %) im Prednison-Arm). Die per Randomisierung erlangte Strukturgleichheit der 2 Studienarme kann dadurch möglicherweise nicht aufrechterhalten werden.

⁶⁾ Obschon für die explorative Analyse zu „Zeit bis zum Rezidiv“ nur Personen mit einem erstmaligen Erreichen eines BVAS von 0 vor und nach Woche 26 berücksichtigt wurden, ist aufgrund eines hohen Anteils von in die Auswertung eingegangener Personen (158 (95 %) im Avacopan-Arm, 157 (96 %) im Prednison-Arm) auf Endpunktebene nicht von einer hohen Verzerrung auszugehen.

⁷⁾ Für die explorative Analyse zu „Zeit bis zum Rezidiv“ wurden vom pU keine Angaben zu Zensierungsgründen und zu Beobachtungszeiten gemacht.

⁸⁾ Der Endpunkt „Nierenfunktion“ wurde nur bei Personen mit einer Nierenbeteiligung zu Baseline ausgewertet (134 (81 %) im Avacopan-Arm, 134 (82 %) im Prednison-Arm). Die durch die Randomisierung erlangte Strukturgleichheit der Studienarme kann dadurch möglicherweise nicht aufrechterhalten werden.

- ⁹⁾ Trotz einer stratifizierten Randomisierung wurden vom pU mit dem Nutzendossier, gemäß Präspezifizierung, keine stratifizierten Auswertungen vorgelegt.
- ¹⁰⁾ Der Endpunkt „Albuminurie“ wurde nur bei Personen mit Nierenbeteiligung und mit Albuminurie zu Baseline ausgewertet (125 (75 %) im Avacopan-Arm, 128 (78 %) im Prednison-Arm). Die per Randomisierung erlangte Strukturgleichheit der Studienarme kann dadurch möglicherweise nicht aufrechterhalten werden.
- ¹¹⁾ Trotz einer stratifizierten Randomisierung wurden vom pU für das Nutzendossier keine post hoc berechneten, stratifizierten Auswertungen vorgelegt.

Abkürzungen: ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; GTI: Glukokortikoid-Toxizitäts-Index; ITT: Intention to Treat; SF-36: Short Form-36 Health Survey; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin; VDI: Vasculitis Damage Index.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In die ADVOCATE-Studie wurden 331 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und einer Behandlung mit Avacopan oder mit Prednison randomisiert im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Da im Prednison-Arm eine Person keine Dosis der Studienmedikation erhalten hat, umfasst sowohl die vom pU als ITT-Population ausgewiesene Population als auch die Sicherheitspopulation 330 Patientinnen und Patienten.

Die Studienbehandlung mit Avacopan (Avacopan-Arm) und mit Avacopan-Placebo (Prednison-Arm) erfolgte bis Woche 52. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch waren UE (17 %). Nach (vorzeitigem) Behandlungsende wurden die Patientinnen und Patienten über 8 Wochen (bis Woche 60) nachbeobachtet (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Allgemeine Angaben zur Studie ADVOCATE

Studie ADVOCATE Allgemeine Angaben	Avacopan	Prednison
Randomisierte Personen	166 (100)	165 (100)
ITT-Population ¹⁾	166 (100)	164 (100) ²⁾
Sicherheitspopulation ¹⁾	166 (100)	164 (100) ²⁾
Abbruch der Studie, n (%)	15 (9)	15 (9)
Aufgrund von:		
UE	3 (2)	6 (4)
Entscheidung Prüferärztin / Prüferarzt	3 (2)	4 (2)
Lost to Follow-up	1 (1)	2 (1)
Entzug der Einverständniserklärung	7 (4)	3 (2)
Andere Gründe	1 (1)	0 (0)
Anzahl Personen unter Beobachtung, n (%)		
Woche 26	155 (93)	154 (93)
Woche 52	151 (91)	152 (92)
Woche 60	151 (91)	150 (91)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation ³⁾ , n (%)	37 (22)	35 (21)
Aufgrund von:		
UE	26 (16)	29 (18)
Entscheidung Prüferärztin / Prüferarzt	4 (2)	4 (2)
Entscheidung Sponsor	2 (1)	0 (0)
Lost to Follow-up	1 (1)	0 (0)
Entzug der Einverständniserklärung	3 (2)	1 (1)
Andere Gründe	1 (1)	1 (1)
Behandlungsdauer ⁴⁾ (in Tagen)	Avacopan	Avacopan-Placebo
Median (min; max)	364,0 (4; 391)	364,0 (14; 376)
	Prednison-Placebo	Prednison
Median (min; max)	140,0 (7; 160)	140,0 (6; 162)
Beobachtungsdauer (in Tagen), Median (min; max)	k. A. (k. A.; k. A.)	k. A. (k. A.; k. A.)

¹⁾ Definition siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Eine Person mit vorzeitigem Studienabbruch hatte keine Dosis der Studienmedikation erhalten, da die Diagnose der ANCA-assoziierten Vaskulitis nicht durch Biopsie gesichert werden konnte.

³⁾ Abbruch der Einnahme von Avacopan / Avacopan-Placebo.

⁴⁾ Die Behandlungsdauer ist definiert als „Datum der letzten Dosis der Studienmedikation“ – „Datum der 1. Dosis der Studienmedikation“ + 1.

Abkürzungen: ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen zu Studienbeginn ähnlich (siehe Tabelle 10). Die Patientinnen und Patienten waren bei Studieneinschluss im Avacopan-Arm im Median 65 Jahre und im Prednison-Arm 62 Jahre alt. In der ADVOCATE-Studie wurden insgesamt 3 Jugendliche (12–17 Jahre) untersucht, 2 im Avacopan-Arm und 1 im Prednison-Arm. Eingeschlossen wurden mehr Personen mit einer neu diagnostizierten ANCA-assoziierten Vaskulitis (69 % im Avacopan-Arm, 70 % im Prednison-Arm) als mit einer rezidivierenden Erkrankung. In jedem der 2 Studienarme war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit GPA (55 %) geringfügig höher als der Anteil der Personen mit MPA. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (81 % im Avacopan-Arm, 82 % im Prednison-Arm) hatten eine Nierenbeteiligung zu Baseline. In jedem der Studienarme erhielten die Patientinnen und Patienten häufiger eine Kombinationstherapie mit RTX (65 %) als mit CYC, gefolgt von AZA.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE Charakterisierung der Studienpopulation	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
<i>Alter (in Jahren) beim Screening</i> MW (SD) Median (min; max)	61,2 (14,6) 65,0 (13; 83)	60,5 (14,5) 62,0 (15; 88)
<i>Altersgruppe (in Jahren), n (%)</i> 12–17 18–50 51–64 65–75 > 75	2 (1) 30 (18) 48 (29) 62 (37) 24 (15)	1 (1) 28 (17) 61 (37) 52 (32) 22 (13)
<i>Alter (in Jahren) bei Diagnose</i> MW (SD) Median (min; max)	59,8 (15,6) 63,2 (8; 84)	59,4 (15,2) 61,0 (13; 88)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	98 (59) 68 (41)	85 (54) 76 (46)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> weiß asiatisch schwarz/afroamerikanisch gemischt andere	138 (83) 17 (10) 3 (2) 0 (0) 8 (5)	140 (85) 15 (9) 2 (1) 1 (1) 6 (4)
<i>Region, n (%)</i> Europa Europa und Rest der Welt (außer Japan) Nordamerika Japan	109 (66) 121 (73) 34 (21) 11 (7)	123 (75) 129 (79) 25 (15) 10 (6)
<i>AAV-Status, n (%)</i> neu diagnostiziert rezidivierend	115 (69) 51 (31)	114 (70) 50 (31)
<i>ANCA-Spezifität, n (%)</i> PR3 MPO	72 (43) 94 (57)	70 (43) 94 (57)
<i>Hintergrundtherapie, n (%)</i> RTX i.v. CYC i.v. oder oral	107 (65) 59 (36)	107 (65) 57 (35)

Studie ADVOCATE Charakterisierung der Studienpopulation	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
<i>AAV-Form, n (%)</i>		
GPA	91 (55)	90 (55)
MPA	75 (45)	74 (45)
<i>Krankheitsdauer (in Monaten)</i>		
MW (SD)	22,9 (52,5)	20,1 (40,5)
Median (min; max)	0,2 (0; 362)	0,3 (0; 213)
<i>BVAS bei Studieneintritt¹⁾, n (%)</i>		
≥ 1 schweres Item	104 (63)	102 (62)
≥ 3 weniger schwere Items	146 (88)	142 (87)
2 nierenbezogene Items (Hämaturie, Proteinurie)	60 (36)	57 (35)
<i>Nierenbeteiligung zu Baseline²⁾, n (%)</i>		
Ja	134 (81)	134 (82)
Nein	32 (19)	30 (18)
<i>BVAS (adjudiziert durch Adjudication Committee), n (%)</i>		
MW (SD)	16,3 (5,9)	16,2 (5,7)
Median (min; max)	15,0 (5; 37)	15,5 (5; 33)
<i>eGFR (in ml/min/1,73 m²), n (%)</i>		
MW (SD)	163 (98)	163 (99)
Median (min; max)	50,7 (31,0)	52,9 (32,7)
	42,0 (14; 170)	46,0 (12; 186)
<i>eGFR-Kategorie (in ml/min/1,73 m²), n (%)</i>		
< 30	52 (31)	48 (29)
30–59	56 (34)	57 (35)
> 59	55 (33)	58 (35)
nicht erhoben	3 (2)	1 (1)
<i>Hämaturie (in Erythrozyten/HPF), n (%)</i>		
< 10	50 (30)	58 (35)
≥ 10	100 (60)	96 (59)
nicht erhoben	16 (10)	10 (6)
<i>UACR (in mg/g Kreatinin), n (%)</i>		
MW (SD)	150 (90)	155 (95)
Median (min; max)	710,2 (992,7)	542,9 (795,0)
	353,5 (2; 6.461)	254,0 (2; 5.367)
<i>UACR-Kategorie (in mg/g Kreatinin), n (%)</i>		
< 10	11 (7)	15 (9)
10–300	57 (34)	66 (40)
> 300	82 (49)	74 (45)
nicht erhoben	16 (10)	9 (6)
<i>Vorherige Anwendung von Glukokortikoiden³⁾, n (%)</i>		
(Dosis Prednison-Äquivalent in mg)	125 (75)	135 (82)
MW (SD)	868,5 (741,3)	884,2 (784,7)
Median (min; max)	720,0 (11; 3.780)	640,0 (35; 3.255)

¹⁾ Eine Person konnte in mehreren Kategorien gezählt werden.

²⁾ „Nierenbeteiligung zu Baseline“ war definiert als ≥ 2 nierenbezogene Items im BVAS, darunter Hämaturie und Proteinurie, zum Zeitpunkt des Screenings.

³⁾ Während des Screenings (Tag -14 bis -1).

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; CYC: Cyclophosphamid; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; HPF: Haupt Gesichtsfeld; ITT: Intention to Treat; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Proteinase 3; RTX: Rituximab; SD: Standardabweichung; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin.

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE Allgemeine Angaben	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Dosisanpassungen, n (%)		
Unterbrechung	k. A.	k. A.
Erhöhung	k. A.	k. A.
Reduktion	k. A.	k. A.
Durchschnittliche Dosis (mg/Tag)	Avacopan	Avacopan-Placebo
MW (SD)	60,2 (11,2)	60,7 (13,2)
Median (min; max)	59,5 (11; 117)	59,7 (15; 150)
	Prednison-Placebo	Prednison
MW (SD)	20,4 (8,6)	20,5 (9,3)
Median (min; max)	17,5 (6; 60)	17,6 (12; 65)

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung.

Begleitmedikation

Alle 330 Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Begleitmedikation. Da eine prophylaktische Behandlung gegen eine Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie unter Behandlung mit Avacopan empfohlen wird, wurde bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten (92 % im Avacopan-Arm, 93 % im Prednison-Arm) eine Begleitbehandlung mit Arzneimitteln aus der ATC-Gruppe „Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate“ eingesetzt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Einnahme von Glukokortikoiden als Begleitmedikation (umfasst alle nicht im Rahmen der Studie verabreichten Glukokortikoide) lag im Avacopan-Arm bei 86 %, im Prednison-Arm bei 91 % (Definition siehe Tabelle 4).

Tabelle 12: Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von ≥ 30 % in mindestens einem Studienarm in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von ≥ 30 % ATC-Klassifikation	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Erhalt mindestens einer Begleitmedikation	166 (100)	164 (100)
Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate	152 (92)	152 (93)
Bactrim	151 (91)	148 (90)
Glucocorticoide	143 (86)	149 (91)
Methylprednisolon	72 (43)	52 (32)
Prednison	60 (36)	58 (35)
Prednisolon	47 (28)	55 (34)
Protonenpumpenhemmer	127 (77)	138 (84)
Pantoprazol	42 (25)	53 (32)
Anilide	125 (75)	133 (81)
Paracetamol	125 (75)	133 (81)
Vitamin D und Analoga	82 (49)	96 (59)
Colecalciferol	56 (34)	71 (43)

Studie ADVOCATE Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von $\geq 30\%$ ATC-Klassifikation	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Dihydropyridin-Derivate	62 (37)	55 (34)
HMG-CoA-Reduktasehemmer	57 (34)	53 (32)
Serotonin-5HT ₃ -Rezeptorantagonisten	55 (33)	50 (31)
Sulfonamide	59 (36)	42 (26)
Calcium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen Mitteln	42 (25)	55 (34)
Substituierte Alkylamine	49 (30)	47 (29)
Aminoalkylether	42 (25)	53 (32)

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem); ITT: Intention to Treat.

Glukokortikoid-Behandlung

In der ADVOCATE-Studie umfasst die Gesamtdosis des kumulierten Prednison-Äquivalents die Einnahme nicht im Rahmen der Studie angewendeter Glukokortikoide (siehe Endpunkt „Gabe von nicht im Rahmen der Studie verabreichten Glukokortikoiden“) und den, gemäß Protokoll vorgesehenen, Prednison-Behandlungszyklus innerhalb des Prednison-Arms (Beginn ab Tag 1 mit Ausschleichen über 20 Wochen) (Definition siehe Tabelle 4).

Von Studienbeginn bis Tag 183 (Woche 26) erhielten alle 164 Patientinnen und Patienten des Prednison-Arms eine Glukokortikoid-Behandlung. Dabei war der Großteil der Anwendung der Glukokortikoide auf den Prednison-Behandlungszyklus zurückzuführen. Im Avacopan-Arm lag der Anteil der Personen, die nicht im Rahmen der Studie verabreichte Glukokortikoide bis Tag 183 erhielten, bei 86 %. Von Tag 184 bis Behandlungsende (Woche 52) war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Einnahme von Glukokortikoiden im Prednison-Arm höher als im Avacopan-Arm (39 vs. 27 %).

Tabelle 13: Anwendung von Glukokortikoiden (Gesamtdosis des kumulierten Prednison-Äquivalents in mg) nach Studienphase in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE Glukokortikoide (Gesamtdosis in mg)	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Tag 1 bis Tag 183¹⁾		
Einnahme von Glukokortikoiden, n (%)	143 (86)	164 (100)
MW (SD)	1.245,5 (1.737,4)	3.192,5 (1.173,8)
Median (min; max)	430,0 (20; 8.555)	2.846,9 (760; 10.465)
Tag 184 bis Behandlungsende²⁾		
Einnahme von Glukokortikoiden, n (%)	44 (27)	64 (39)
MW (SD)	1.041,2 (907,2)	1.184,2 (1.063,0)
Median (min; max)	920,5 (3; 3.890)	932,5 (10; 5.208)
Tag 1 bis Behandlungsende²⁾		
Einnahme von Glukokortikoiden, n (%)	145 (87) ³⁾	164 (100)
MW (SD)	1.544,3 (2.113,3)	3.654,5 (1.709,8)
Median (min; max)	565,0 (3; 9.612)	2.939,4 (760; 12.033)
Behandlungsende²⁾ bis Woche 60		
Einnahme von Glukokortikoiden, n (%)	49 (30)	57 (35)
MW (SD)	544,6 (784,5)	451,9 (611,6)
Median (min; max)	280,0 (10; 3.360)	280,0 (1; 3.820)

- ¹⁾ Im Prednison-Arm war der Großteil der Anwendung von Glukokortikoiden auf den im Protokoll vorgesehenen Prednison-Behandlungszyklus zurückzuführen (MW (SD): 2.389,2 (624,3); Median (min; max): 2.447,5 (360; 6.545)).
- ²⁾ Behandlungsende entspricht Woche 52 oder dem Zeitpunkt, zu dem eine Person die Studie vorzeitig beendet hat.
- ³⁾ Die Anzahl und der Anteil der Personen mit Einnahme von Glukokortikoiden während der Behandlungsphase weicht geringfügig von den Angaben zur Begleitmedikation mit Glukokortikoiden ab (siehe Tabelle 12).

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.2 Mortalität

In der Kategorie „Mortalität“ wurde kein Endpunkt ausgewertet. Bis Woche 60 traten 2 (1 %) Todesfälle im Avacopan-Arm und 4 (2 %) Todesfälle im Prednison-Arm auf.

3.3 Morbidität

Remission

Im Avacopan-Arm erreichten 120 Personen (72 %) eine Remission in Woche 26, im Prednison-Arm 115 (70 %). Es zeigte sich für den Endpunkt „Remission“, unter Adjustierung nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,239$ (1-seitig)). Das nicht stratifizierte RR beträgt 1,03 (95%-KI: [0,90; 1,18]) (siehe Tabelle 14).

Eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und einem Subgruppenmerkmal zeigte sich für den Endpunkt „Remission“ nicht.

Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt „Remission“ in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE Remission	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	120 (72)	115 (70)
RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾³⁾	1,03 [0,90; 1,18]; 0,239	

¹⁾ RR und 95%-KI (Wald-Methode): Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet.

²⁾ 1-seitiger p-Wert zum α -Niveau von 0,025 signifikant: Miettinen-Nurminen-Methode adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend).

³⁾ Die Risikodifferenz, basierend auf Miettinen-Nurminen-Methode, adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend), beträgt 3,4 (95%-KI: [-0,6; 12,8]).

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Proteinase 3; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; RTX: Rituximab.

Eine anhaltende Remission in Woche 52 erreichten 109 Patientinnen und Patienten (66 %) im Avacopan-Arm und 90 (55 %) im Prednison-Arm. Es zeigte sich für den Endpunkt „Anhaltende Remission“, unter Adjustierung nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison ($p = 0,007$ (1-seitig)). Das nicht stratifizierte RR beträgt 1,20 (95%-KI: [1,002;1,43]) (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt „Anhaltende Remission“ in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE Anhaltende Remission	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	109 (66)	90 (55)
RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾³⁾	1,20 [1,002; 1,43]; 0,007	

¹⁾ RR und 95%-KI (Wald-Methode): Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet.

²⁾ 1-seitiger p-Wert zum α -Niveau von 0,025 signifikant: Miettinen-Nurminen-Methode adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend).

³⁾ Die Risikodifferenz [95%-KI], basierend auf Miettinen-Nurminen-Methode, adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend), beträgt 12,5 (95%-KI: [2,6; 22,3]).

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Proteinase 3; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; RTX: Rituximab.

Für den Endpunkt „Anhaltende Remission“ zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „AAV-Status“ ($p = 0,038$).

Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter ANCA-assoziiierter Vaskulitis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR = 1,05 (95%-KI: [0,85; 1,30])); $p = 0,746$ (2-seitig)), für die Subgruppe mit rezidivierender ANCA-assoziiierter Vaskulitis demgegenüber ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan (RR = 1,58 (95%-KI: [1,15; 2,18])); $p = 0,006$ (2-seitig)) (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anhaltende Remission“ nach AAV-Status (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE Anhaltende Remission AAV-Status	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Neu diagnostizierte AAV	N = 115	N = 114
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	70 (61)	66 (58)
RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	1,05 [0,85; 1,30]; 0,746	
Rezidivierende AAV	N = 51	N = 50
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (77)	24 (48)
RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	1,58 [1,15; 2,18]; 0,006	

¹⁾ RR, 95%-KI (Wald-Methode) und 2-seitiger p-Wert: Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet.

²⁾ P-Wert aus Chi-Quadrat-Test.

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.

Im Avacopan-Arm erreichten 104 Patientinnen und Patienten (63 %) eine Remission in Woche 4, im Prednison-Arm 113 (69 %). Es zeigte sich, adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, für den in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Endpunkt „Frühe Remission“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen ($p = 0,870$ (1-seitig)). Das nicht stratifizierte RR beträgt 0,91 (95%-KI: [0,78; 1,06]) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt „Frühe Remission“ in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE Frühe Remission	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	104 (63)	113 (69)
RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾³⁾	0,91 [0,78; 1,06]; 0,870	

¹⁾ RR und 95%-KI (Wald-Methode): Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet.

²⁾ 1-seitiger p-Wert zum α -Niveau von 0,025 signifikant: Miettinen-Nurminen-Methode adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend).

³⁾ Die Risikodifferenz [95%-KI], basierend auf Miettinen-Nurminen-Methode, adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend), beträgt -5,6 (95%-KI: [-15,4; 4,2]).

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Proteinase 3; RR: Relatives Risiko; RTX: Rituximab.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“, erfasst über die EQ-5D-VAS, zeigte sich zu Woche 26 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, zu Woche 52 jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich zu Prednison (LS-MD = 5,9 (95%-KI: [2,3; 9,6])); p = 0,002).

Eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und einem Subgruppenmerkmal zeigte sich für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ nicht.

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE EQ-5D-VAS ¹⁾	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	166 (100) 65,8 (19,5)	162 (99) 63,4 (22,7)
Änderung zu Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	150 (90) 9,1 (1,4)	153 (93) 5,5 (1,4)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	3,6 [-0,1; 7,2]; 0,053	
Änderung zu Woche 52, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	149 (90) 13,0 (1,4)	146 (89) 7,1 (1,4)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	5,9 [2,3; 9,6]; 0,002	

¹⁾ Höhere Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand.

²⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Mittlere Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline pro Behandlungsgruppe.

⁴⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate.

⁵⁾ Unterschied der mittleren Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline zwischen den Behandlungsgruppen, positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MPO: Myeloperoxidase; MW: Mittelwert; PR3: Proteinase 3; RTX: Rituximab; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

3.4 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, erhoben über die Summenscores des SF-36, zeigte sich für MCS zu Woche 26 und zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für PCS zeigte sich sowohl zu Woche 26 (LS-MD = 3,1 (95%-KI: [1,2; 5,0])); $p = 0,002$) als auch zu Woche 52 (LS-MD = 2,4 (95%-KI: [0,4; 4,3])); $p = 0,018$) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan.

Eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und einem Subgruppenmerkmal zeigte sich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ nicht.

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (SF-36) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE SF-36 ¹⁾	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Psychischer Summenscore (MCS)		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	166 (100) 44,2 (12,7)	160 (98) 42,1 (13,3)
Änderung zu Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	154 (93) 4,8 (0,8)	147 (90) 3,3 (0,8)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert	1,6 [-0,6; 3,8]; 0,158	
Änderung zu Woche 52, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	148 (89) 6,4 (0,8)	144 (88) 4,7 (0,8)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	1,7 [-0,5; 3,9]; 0,133	
Körperlicher Summenscore (PCS)		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	165 (99) 39,2 (10,3)	160 (98) 40,1 (10,5)
Änderung zu Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	153 (92) 4,4 (0,7)	147 (90) 1,3 (0,7)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert	3,1 [1,2; 5,0]; 0,002	
Änderung zu Woche 52, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	147 (89) 5,0 (0,7)	144 (88) 2,6 (0,8)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	2,4 [0,4; 4,3]; 0,018	

¹⁾ Höhere Werte bedeuten höhere Lebensqualität.

²⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Mittlere Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline pro Behandlungsgruppe.

⁴⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i.v. vs. CYC i.v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate.

⁵⁾ Unterschied der mittleren Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline zwischen den Behandlungsgruppen, positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MPO: Myeloperoxidase; MW: Mittelwert; PR3: Proteinase 3; RTX: Rituximab; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey.

3.5 Sicherheit

Für die Auswertungen der Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ wurden alle UE berücksichtigt, die ab der 1. Dosis der Studienmedikation an Tag 1 bis Woche 60 (einschließlich Follow-up von 8 Wochen nach Behandlungsende) auftraten. In jedem der Studienarme betrug die Dauer der Behandlung im Median 364 Tage. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population.

Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der ADVOCATE-Studie trat mindestens ein UE (unabhängig vom Schweregrad) auf (Avacopan: 99 %; Prednison: 98 %). Im Avacopan-Arm trat bei 49 Personen (30 %) ein UE von Grad ≥ 3 auf, im Prednison-Arm bei 59 (36 %). Für SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation (Avacopan / Avacopan-Placebo) führten, zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation

Studie ADVOCATE Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	RR [95%-KI]; p-Wert¹⁾²⁾
UE	164 (99)	161 (98)	-
UE Grad $\geq 3^3)$	49 (30)	59 (36)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
SUE	70 (42)	74 (45)	0,93 [0,73; 1,19]; 0,667
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	27 (16)	28 (17)	0,95 [0,59; 1,54]; 0,961

¹⁾ RR, 95%-KI (Wald-Methode) und 2-seitiger p-Wert: Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet.

²⁾ P-Wert aus Chi-Quadrat-Test.

³⁾ Der pU stellt Grad 3 („schwer“), Grad 4 („lebensbedrohlich“) und Grad 5 („tödlich“) separat dar. Angaben zu UE mit Grad ≥ 3 beruhen auf eigener Berechnung.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

UE, die bei ≥ 10 % der Personen in mindestens einem Studienarm oder die bei ≥ 10 Personen und mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 21 dargestellt.

Häufige UE (≥ 50 % in mindestens einem Studienarm) zeigten sich in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“.

Für die SOC „Augenerkrankungen“ (RR = 0,58 (95%-KI: [0,37; 0,90]); p = 0,018), „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (RR = 0,39 (95%-KI: [0,16; 0,94]); p = 0,044) und „Endokrine Erkrankungen“ (RR = 0,24 (95%-KI: [0,10; 0,60]); p = 0,001) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison.

In Modul 4 des Nutzendossiers gibt der pU an, dass sich für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „Nierenbeteiligung zu Baseline“ (ja vs. nein) zeigte (p = 0,040).

Tabelle 21: UE, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation

Studie ADVOCATE UE unabhängig vom Schweregrad MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	113 (68)	124 (76)	0,90 [0,79; 1,03]; 0,167
Nasopharyngitis ³⁾	25 (15)	30 (18)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Infektion der oberen Atemwege ³⁾	24 (15)	24 (15)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Harnwegsinfektion ³⁾	12 (7)	23 (14)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Pneumonie ³⁾	11 (7)	11 (7)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Sinusitis ³⁾	10 (6)	12 (7)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Bronchitis ³⁾	5 (3)	10 (6)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	101 (61)	83 (51)	1,20 [0,99; 1,46]; 0,078
Übelkeit	39 (24)	34 (21)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Diarrhö	25 (15)	24 (15)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erbrechen	25 (15)	21 (13)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Schmerzen Oberbauch	11 (7)	10 (6)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Obstipation	11 (7)	11 (7)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Dyspepsie	5 (3)	10 (6)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	92 (55)	93 (57)	0,98 [0,81; 1,18]; 0,901
Arthralgie	31 (19)	36 (22)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Muskelspasmen	18 (11)	37 (23)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Rückenschmerzen	16 (10)	22 (13)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Myalgie	16 (10)	22 (13)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Schmerz in einer Extremität	13 (8)	13 (8)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	76 (46)	87 (53)	0,86 [0,69; 1,07]; 0,226
Ödem peripher	35 (21)	40 (24)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Ermüdung	17 (10)	15 (9)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Fieber	15 (9)	19 (12)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	73 (44)	85 (52)	0,85 [0,69; 1,06]; 0,188
Ausschlag ³⁾	19 (11)	13 (8)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Pruritus ³⁾	10 (6)	10 (6)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Alopezie	7 (4)	12 (7)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	71 (43)	73 (45)	0,96 [0,75; 1,23]; 0,835
Kopfschmerzen	34 (21)	23 (14)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Schwindelgefühl	11 (7)	10 (6)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Tremor	2 (1)	10 (6)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.

Studie ADVOCATE UE unabhängig vom Schweregrad MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	RR [95%-KI]; p-Wert¹⁾²⁾
Untersuchungen	69 (42)	67 (41)	1,02 [0,73; 1,31]; 0,984
Kreatinin im Blut erhöht	10 (6)	8 (5)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Gewicht erhöht	1 (1)	17 (10)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	68 (41)	80 (49)	0,84 [0,66; 1,07]; 0,188
Husten	26 (16)	26 (16)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Epistaxis	14 (8)	21 (13)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Dyspnoe	8 (5)	11 (7)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Schmerzen im Oropharynx	6 (4)	12 (7)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55 (33)	62 (38)	0,88 [0,66; 1,17]; 0,440
Hypercholesterinämie	12 (7)	20 (12)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Gefäßerkrankungen	48 (29)	48 (29)	0,99 [0,71; 1,38]; 1,000
Hypertonie	30 (18)	29 (18)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	45 (27)	54 (33)	0,82 [0,59; 1,15]; 0,302
Anämie	13 (8)	18 (11)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Leukopenie ³⁾	12 (7)	14 (9)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erhöhte Neigung zu blauen Flecken	7 (4)	10 (6)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Lymphopenie ³⁾	6 (4)	18 (11)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (22)	48 (29)	0,76 [0,53; 1,10]; 0,186
Psychiatrische Erkrankungen	32 (19)	44 (27)	0,72 [0,48; 1,07]; 0,134
Schlaflosigkeit	13 (8)	25 (15)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erkrankungen des Immunsystems	30 (18)	41 (25)	0,72 [0,48; 1,10]; 0,162
Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper- positive Vaskulitis	26 (16)	34 (21)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (16)	28 (17)	0,95 [0,59; 1,54]; 0,961
Herzerkrankungen	26 (16)	21 (13)	1,22 [0,72; 2,06]; 0,558
Augenerkrankungen	25 (15)	43 (26)	0,58 [0,37; 0,90]; 0,018
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	20 (12)	16 (10)	1,23 [0,67; 2,26]; 0,623
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (6)	3 (2)	2,96 [0,90; 9,75]; 0,094
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (4)	16 (10)	0,39 [0,16; 0,94]; 0,044
Endokrine Erkrankungen	5 (3)	22 (13)	0,24 [0,10; 0,60]; 0,001

¹⁾ RR, 95%-KI (Wald-Methode) und 2-seitiger p-Wert: Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet.

²⁾ P-Wert aus Chi-Quadrat-Test.

³⁾ Die UE im Preferred Term wurden durch den pU auch als „UE von Interesse“ erfasst.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE (Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem der beiden Studienarme aufgetreten sind, sind in Tabelle 22 dargestellt.

Schwere UE, die mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, zeigten sich in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Erkrankungen des Immunsystems“ und in dem PT „Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis“.

Für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zeigte sich im Avacopan-Arm, im Vergleich mit dem Prednison-Arm, ein um $> 5\%$ -Punkte geringerer Anteil an Personen mit mindestens 1 schweren UE (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation

Studie ADVOCATE Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (8)	14 (9)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (2)	16 (10)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erkrankungen des Immunsystems	9 (5)	16 (10)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis	7 (4)	15 (9)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.

¹⁾ RR, 95%-KI (Wald-Methode) und 2-seitiger p-Wert: Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet. Der pU stellt Effektschätzer auf SOC-Ebene für den Grad 3 („schwer“), Grad 4 („lebensbedrohlich“) und Grad 5 („tödlich“) separat dar.

²⁾ P-Wert aus Chi-Quadrat-Test.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem der Studienarme aufgetreten sind, sind in Tabelle 23 dargestellt.

Häufige SUE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) zeigten sich in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Immunsystems“ (einschließlich dem PT „Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis“).

Bei der Beurteilung des Gruppenunterschieds auf Basis des p-Werts aus dem Chi-Quadrat-Test zeigte sich für SUE auf SOC-Ebene jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das 95%-KI für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ liegt jedoch im Bereich von 0,09 bis 0,98.

Tabelle 23: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation

Studie ADVOCATE SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (13)	25 (15)	0,87 [0,52; 1,47]; 0,719
Erkrankungen des Immunsystems	14 (8)	21 (13)	0,67 [0,36; 1,25]; 0,267
Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis	12 (7)	20 (12)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (5)	11 (7)	0,73 [0,31; 1,73]; 0,617
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (4)	12 (7)	0,60 [0,25; 1,43]; 0,331
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2)	9 (6)	0,47 [0,16; 1,41]; 0,248
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2)	11 (7)	0,30 [0,09; 0,98]; 0,053³⁾

¹⁾ RR, 95%-KI (Wald-Methode) und 2-seitiger p-Wert: Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet.

²⁾ P-Wert aus Chi-Quadrat-Test.

³⁾ Bei Betrachtung des vom pU vorgelegten p-Werts fallen bezüglich der statistischen Signifikanz Diskrepanzen zum 95%-KI auf.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Für den Endpunkt „SUE“ zeigte sich zwischen der Behandlung und den Subgruppenmerkmalen „Form der AAV“ ($p = 0,029$) und „AAV-Spezifität“ ($p = 0,008$) jeweils eine statistisch signifikante Interaktion.

Bei der Beurteilung des Gruppenunterschieds auf Basis des p-Werts aus dem Chi-Quadrat-Test zeigten sich für die Subgruppen mit GPA ($p = 0,309$ (2-seitig)) und mit MPA ($p = 0,060$ (2-seitig)) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Das 95%-KI für die Subgruppe der Personen mit MPA liegt jedoch im Bereich von 0,52 bis 0,99 (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach Form der AAV (GPA vs. MPA) in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation

Studie ADVOCATE SUE AAV-Form	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
GPA	N = 91	N = 90
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	38 (42)	30 (33)
RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	1,25 [0,86; 1,82]; 0,309	
MPA	N = 75	N = 74
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (43)	44 (60)
RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾	0,72 [0,52; 0,99]; 0,060 ³⁾	

¹⁾ RR, 95%-KI (Wald-Methode) und 2-seitiger p-Wert: Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet.

²⁾ P-Wert aus Chi-Quadrat-Test.

³⁾ Bei Betrachtung des vom pU vorgelegten p-Werts fallen bezüglich der statistischen Signifikanz Diskrepanzen zum 95%-KI auf.

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; KI: Konfidenzintervall; MPA: Mikroskopische Polyangiitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Für die Subgruppe der Personen mit PR3-ANCA zeigte sich zwischen den beiden Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 1,52 (95%-KI: [0,96; 2,42])); p = 0,100 (2-seitig)), für die Subgruppe der mit MPO-ANCA hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan (RR = 0,73 (95%-KI: [0,55; 0,97])); p = 0,041 (2-seitig)) (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach AAV-Spezifität (PR3 vs. MPO) in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation

Studie ADVOCATE SUE AAV-Spezifität	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
PR3	N = 72	N = 70
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (42)	19 (27)
RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾⁴⁾	1,52 [0,96; 2,42]; 0,100	
MPO	N = 94	N = 94
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (43)	55 (59)
RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾⁴⁾	0,73 [0,55; 0,97]; 0,041	

¹⁾ RR, 95%-KI (Wald-Methode) und 2-seitiger p-Wert: Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet.

²⁾ P-Wert aus Chi-Quadrat-Test.

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Proteinase 3; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Bei 27 Personen (16 %) des Avacopan-Arms und 28 (17 %) des Prednison-Arms trat mindestens ein UE auf, das zu einem Abbruch der Einnahme von Avacopan / Avacopan-Placebo führte. Darunter waren keine Abbrüche wegen UE, die bei ≥ 5 % der mit Avacopan oder mit Avacopan-Placebo behandelten Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.

Unerwünschte Ereignisse von Interesse

UE von Interesse sind in Tabelle 26 dargestellt.

Der Anteil der Personen mit mindestens einem UE von Interesse ist in den vier im Studienbericht genannten Kategorien zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Tabelle 26: UE von Interesse in der Studie ADVOCATE; Sicherheitspopulation

Studie ADVOCATE UE von Interesse	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Infektion¹⁾²⁾		
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	113 (68)	124 (76)
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	14 (8)	14 (9)
SUE, n (%)	22 (13)	25 (15)
Erhöhte Werte in Leberfunktionstests¹⁾³⁾⁴⁾		
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	22 (13)	19 (12)
Erniedrigte Leukozytenzahl¹⁾³⁾⁵⁾		
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	31 (19)	39 (24)
Überempfindlichkeit³⁾⁶⁾		
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	68 (41)	70 (43)

¹⁾ „Infektion“ umfasst alle PT aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.

²⁾ Für die Nutzenbewertung erfolgt ausschließlich eine Darstellung der UE von Interesse auf SOC-Ebene. Der pU führt die UE von Interesse zusätzlich auf PT-Ebene auf.

³⁾ Der pU berichtet lediglich UE von Interesse unabhängig vom Schweregrad.

⁴⁾ „Erhöhte Werte in Leberfunktionstests“ umfasst die SOC „Untersuchungen“ mit „Leberenzym erhöht“ (PT), „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (PT), „Bilirubin im Blut erhöht“ (PT), „Leberfunktionstest erhöht“ (PT), „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (PT), „Transaminasen erhöht“ (PT) und „Leberfunktionstest anormal“ (PT) und die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ mit „Leberfunktion anormal“ (PT), „Arzneimittelbedingter Leberschaden“ (PT), „Hepatitis cholestatisch“ (PT) und „Hepatozelluläre Schädigung“ (PT).

⁵⁾ „Erniedrigte Leukozytenzahl“ umfasst die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ mit „Leukopenie“ (PT), „Lymphopenie“ (PT), „Neutropenie“ (PT), „Agranulozytose“ (PT), „Febrile Neutropenie“ (PT), „Knochenmarksversagen“ (PT), „Knochenmarktoxizität“ (PT) und „Panzytopenie“ (PT), die SOC „Untersuchungen“ mit „Leukozytenzahl erniedrigt“ (PT), „Lymphozytenzahl erniedrigt“ (PT) und „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (PT) und die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit „Neutropenische Sepsis“ (PT).

⁶⁾ „Überempfindlichkeit“ umfasst alle PT aus dem SMQ „Hypersensibilität“. Für die Nutzenbewertung erfolgt ausschließlich eine Darstellung der UE von Interesse auf SMQ-Ebene. Der pU führt die UE von Interesse zudem auf SOC- und PT-Ebene auf.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Avacopan

Avacopan ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer schweren aktiven Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischen Polyangiitis (MPA).

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 30 mg Avacopan (3 Hartkapseln zu je 10 mg), eingenommen zweimal täglich, morgens und abends, zu den Mahlzeiten.

Avacopan sollte in Kombination mit entweder einer Rituximab- oder einer Cyclophosphamid-Therapie wie folgt eingenommen werden:

- Rituximab (RTX) als 4 wöchentlich i. v. angewendete Dosen oder
- i. v. oder oral angewendetes Cyclophosphamid (CYC) über 13 oder 14 Wochen, gefolgt von oralem Azathioprin (AZA) oder Mycophenolat-Mofetil (MMF) und
- Glukokortikoide wie klinisch indiziert.

Die Nutzenbewertung von Avacopan basiert auf der ADVOCATE-Studie, einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in die Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten oder rezidivierenden, schweren aktiven GPA oder MPA eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden 3 Jugendliche in der Studie untersucht, 2 im Avacopan-Arm und 1 im Prednison-Arm. Laut Fachinformation soll Avacopan nicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Altersgruppe nicht ausreichend erwiesen ist [27]. Die European Medicines Agency (EMA) hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt [27].

Avacopan wurde nicht untersucht bei Patientinnen und Patienten mit einer schwerwiegenden ANCA-assoziierten Vaskulitis, die sich als alveoläre Blutung manifestiert, und bei Personen mit einer eGFR unter 15 ml/min/1,73 m², die eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen (siehe Tabelle 2). In der Fachinformation wird, der Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) folgend, darauf hingewiesen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan als Folge dessen nicht bei Personen mit schwerwiegender Erkrankung erwiesen ist [27].

Da die Studie an insgesamt 18 klinischen Zentren in Deutschland durchgeführt wurde und die randomisierten Patientinnen und Patienten vorwiegend aus europäischen Ländern stammten (70 %), ist von einer Übertragbarkeit der Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Die Behandlung erfolgte gemäß Fachinformation.

4.2 Design und Methodik der Studie

Bei der vom pU mit dem Nutzendossier eingereichten Zulassungsstudie ADVOCATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) entweder einer Behandlung mit Avacopan (n = 166) oder einer Behandlung mit Prednison (n = 165), jeweils in Kombination mit CYC (i. v. oder oral), gefolgt von AZA oder MMF, oder mit RTX (i. v.) zugeteilt wurden. Da im Prednison-Arm eine Person mit vorzeitigem Studienabbruch keine Dosis der Studienmedikation erhalten hat, umfasst sowohl die seitens des pU als ITT-Population ausgewiesene Population als auch die Sicherheitspopulation 330 Patientinnen und Patienten.

Die doppelblinde Behandlung erfolgte in jedem der Studienarme bis zu Woche 52. In beiden Studienarmen haben 15 Personen (9 %) die Studie vorzeitig abgebrochen. Der häufigste Grund für einen Abbruch der Gabe der Studienmedikation waren UE (17 %). Nach einem (vorzeitigen) Behandlungsende wurden die Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen (bei Behandlungsende zu Woche 52 bis Woche 60) nachbeobachtet. Die immunsuppressive Standardtherapie mit AZA (oder MMF als Ersatz) wurde bis Studienende fortgeführt. Entgegen der Ausführungen in den Leitlinien der Canadian Vasculitis Research Network (2021) und EULAR/ERA-EDTA (2016) wurde in der ADVOCATE-Studie nach einer 4-wöchigen RTX-Behandlung keine remissionserhaltende Therapie mit Immunsuppressiva eingeleitet. Zusätzlich scheint es sich bei dem, seitens des pU gewählten, Schema des Ausschleichens der im Rahmen der ADVOCATE-Studie angewendeten Glukokortikoid-Behandlung im Prednison-Arm (auf 0 mg/Tag innerhalb von 20 Wochen, nach 14 Wochen bereits Reduktion auf 5 mg/Tag) um ein rasches Vorgehen zu handeln [20,29].

Die Patientinnen und Patienten des Avacopan- und Prednison-Arms wiesen zu Studienbeginn ähnliche demographische Merkmale und Krankheitscharakteristika auf. Die Patientinnen und Patienten waren bei Einschluss im Avacopan-Arm im Median 65 Jahre und im Prednison-Arm 62 Jahre alt. Es wurden mehr Personen mit neu diagnostizierter als mit rezidivierender ANCA-assoziiertes Vaskulitis (69 % im Avacopan-Arm, 70 % im Prednison-Arm) eingeschlossen. In jedem der Studienarme war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer GPA (55 %) geringfügig höher als der Anteil mit MPA. Die Mehrheit der Personen (81 % im Avacopan-Arm, 82 % im Prednison-Arm) hatten eine Nierenbeteiligung zu Baseline. Sowohl im Avacopan-Arm als auch im Prednison-Arm wurde häufiger eine Kombinationstherapie mit RTX (65 %) als mit CYC, gefolgt von AZA, eingesetzt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienmedikation Glukokortikoide erhielten, war im Avacopan-Arm geringer als im Prednison-Arm (75 vs. 82 %). Im EPAR wird ein potentieller Einfluss der unterschiedlichen Anwendung von Glukokortikoiden im Avacopan- und Prednison-Arm auf die Ergebnisse der ADVOCATE-Studie diskutiert [6]. Da geschlossen werden kann, dass es sich im vorliegenden Fall um eine zufallsbedingte Ungleichverteilung handelt, wird nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen.

In der ADVOCATE-Studie umfasste die Gesamtdosis des kumulierten Prednison-Äquivalents die Einnahme nicht im Rahmen der Studie angewendeter Glukokortikoide und den, laut Protokoll vorgesehenen, Prednison-Behandlungszyklus innerhalb des Prednison-Arms (Beginn ab Tag 1 mit Ausschleichen über 20 Wochen). Von Studienbeginn bis Tag 183 (Woche 26) erhielten alle 164 Patientinnen und Patienten des Prednison-Arms eine Glukokortikoid-Behandlung. Der Großteil der Anwendung der Glukokortikoide war dabei auf den Prednison-Behandlungszyklus zurückzuführen. Im Avacopan-Arm lag der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht im Rahmen der Studie verabreichte Glukokortikoide bis Tag 183 erhielten, bei 86 %. Von Tag 184 bis Behandlungsende (Woche 52) war der Anteil der Personen mit Glukokortikoid-Behandlung im Avacopan-Arm geringer als im Prednison-Arm (27 vs. 39 %).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

4.3 Mortalität

Für die Endpunktkategorie „Mortalität“ wurde kein Endpunkt separat ausgewertet. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Bis Woche 60 traten 2 (1 %) Todesfälle im Avacopan-Arm und 4 (2 %) Todesfälle im Prednison-Arm auf.

4.4 Morbidität

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Endpunkte „Remission“, „Anhaltende Remission“ und „Gesundheitszustand“ herangezogen.

Die Endpunkte „Frühe Remission“, „Rezidiv“, „Glukokortikoid-Toxizität“, „Nierenfunktion“, „Albuminurie“ und „Organschäden“ werden nur ergänzend dargestellt (siehe Kapitel 3.3 und Anhang A 1.).

„Remission“ und „Anhaltende Remission“

„Remission“ war definiert als das Erreichen eines BVAS von 0 in Woche 26 ohne Einnahme von Glukokortikoiden für die Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitiden in den 4 Wochen vor Woche 26. Eine Remission in Woche 26 erreichten 120 Personen (72 %) im Avacopan-Arm und 115 (70 %) im Prednison-Arm. Es zeigte sich, adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,239$ (1-seitig, stratifiziert)). Das nicht stratifizierte RR beträgt 1,03 (95%-KI: [0,90; 1,18]). Die Berechnung von RR, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, legt der pU nicht vor.

„Anhaltende Remission“ war definiert als Remission in Woche 26 ohne Rezidiv bis Woche 52, ein BVAS von 0 in Woche 52 und keine Einnahme von Glukokortikoiden für die Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis in den 4 Wochen vor Woche 52. Eine anhaltende Remission erreichten 109 Personen (66 %) im Avacopan-Arm und 90 (55 %) im Prednison-Arm. Es zeigte sich, unter Adjustierung nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison ($p = 0,007$ (1-seitig, stratifiziert)). Das nicht stratifizierte RR beträgt 1,20 (95%-KI: [1,002; 1,43]). Die Berechnung von RR, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, legt der pU nicht vor.

Für den Endpunkt „Anhaltende Remission“ zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „AAV-Status“ ($p = 0,038$). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen für die Subgruppe mit neu diagnostizierter ANCA-assoziiertes Vaskulitis vor (RR = 1,05 (95%-KI: [0,85; 1,30]); $p = 0,746$ (2-seitig)), für die Subgruppe, die mit rezidivierender ANCA-assoziiertes Vaskulitis eingeschlossen wurde, dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan (RR = 1,58 (95%-KI: [1,15; 2,18]); $p = 0,006$ (2-seitig)). Diese Subgruppenanalyse wurde ohne Adjustierung nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung durchgeführt. Für weitere, in der Nutzenbewertung herangezogene, Endpunkte zeigte sich für das Subgruppenmerkmal jeweils keine statistisch signifikante Interaktion.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“, erfasst mittels der EQ-5D-VAS, zeigte sich zu Woche 26, unter Adjustierung nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (LS-MD = 3,6 (95%-KI: [-0,1; 7,2]); $p = 0,053$), zu Woche 52 jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich zu Prednison (LS-MD = 5,9 (95%-KI: [2,3; 9,6]); $p = 0,002$).

Der pU berechnet für die Beurteilung der klinischen Relevanz der Effektschätzer aus Analysen kontinuierlicher Daten für Modul 4 des Nutzendossiers die SMD in Form von Hedges' g. Da bei Betrachtung der durch den pU vorgelegten SMD jedoch bezüglich der statistischen Signifikanz erhebliche Diskrepanzen zu den MMRM-Analysen auffallen, wird in der Nutzenbewertung auf eine Darstellung von Hedges' g verzichtet. Da die vom pU berichtete SMD in Form von Hedges' g inadäquat berechnet wurde, lässt sich die klinische Relevanz des Effekts nicht beurteilen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Während sich nach 26 Wochen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen für die Endpunkte „Remission“ und „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) zeigte, lag zu Woche 52 für die Endpunkte „Anhaltende Remission“ und „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan vor.

Die klinische Relevanz des Effekts lässt sich für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ zu Woche 52 auf Basis der vom pU ermittelten SMD in Form von Hedges' g nicht beurteilen.

Die Ergebnisse für die 3 aufgeführten Endpunkte der Endpunktkategorie „Morbidität“ werden als potentiell niedrig verzerrt eingeschätzt.

4.5 Lebensqualität

In der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (SF-36) herangezogen.

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, erhoben über die Summenscores des SF-36, zeigten sich für den Psychischen Summenscore (MCS) zu Woche 26 und Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für den Körperlichen Summenscore (PCS) zeigte sich zu Woche 26 (LS-MD = 3,1 (95%-KI: [1,2; 5,0]); p = 0,002) und Woche 52 (LS-MD = 2,4 (95%-KI: [0,4; 4,3]); p = 0,018), jeweils unter Adjustierung nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan.

Der pU berechnet für die Beurteilung der klinischen Relevanz der Effektschätzer aus Analysen kontinuierlicher Daten für Modul 4 des Nutzendossiers die SMD in Form von Hedges' g. Da bei Betrachtung der durch den pU vorgelegten SMD jedoch bezüglich der statistischen Signifikanz erhebliche Diskrepanzen zu den MMRM-Analysen auffallen, wird in der Nutzenbewertung auf eine Darstellung von Hedges' g verzichtet. Da die vom pU berichtete SMD in Form von Hedges' g inadäquat berechnet wurde, lässt sich die klinische Relevanz des Effekts nicht beurteilen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Für den MCS des SF-36 zeigten sich zu Woche 26 und Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, für den PCS hingegen sowohl zu Woche 26 als auch zu Woche 52 zum Vorteil von Avacopan im Vergleich zu Prednison.

Die klinische Relevanz des Effekts lässt sich für den PCS des SF-36 zu Woche 26 und Woche 52 auf Basis der vom pU ermittelten SMD in Form von Hedges' g nicht beurteilen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (SF-36) werden als potentiell niedrig verzerrt eingestuft.

4.6 Sicherheit

Es wurden für die Auswertungen der Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ UE berücksichtigt, die ab der 1. Dosis der Studienmedikation an Tag 1 bis Woche 60 (einschließlich Follow-up von 8 Wochen nach Behandlungsende) auftraten. In jedem der Studienarme betrug die Dauer der Behandlung im Median 364 Tage. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population.

Der pU legt der Einteilung in die Schweregrade der UE eine eigene Klassifikation zugrunde und stellt in den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen die UE mit Grad 3 („schwer“), Grad 4 („lebensbedrohlich“) und Grad 5 („tödlich“) nur separat dar. Nach eigener Berechnung trat bei 49 Patientinnen und Patienten (30 %) im Avacopan-Arm und bei 59 (36 %) im Prednison-Arm mindestens 1 schweres UE (Grad ≥ 3) auf. Für die Endpunkte „SUE“ und „UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ zeigten sich, ohne Adjustierung nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Es ist nicht abschätzbar, ob die Angaben, dass SUE in beiden Studienarmen numerisch häufiger auftraten als schwere UE (Grad ≥ 3) (Avacopan-Arm: 42 vs. 30 %, Prednison-Arm: 45 vs. 36 %) plausibel sind.

UE waren, laut Angaben zu den Studiencharakteristika, der häufigste Grund für einen Abbruch der Studienmedikation (Avacopan-Arm: $n = 26$ (16 %); Prednison-Arm: $n = 29$ (18 %)). Die Angaben zu Anzahl und Anteil weichen geringfügig von den in Tabelle 20 gemachten Angaben ab (Avacopan-Arm: $n = 27$ (16 %); Prednison-Arm: $n = 28$ (17 %)).

Für den Endpunkt „UE“ zeigte sich auf SOC-Ebene zwischen den beiden Studienarmen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison für die SOC „Augenerkrankungen“ (RR = 0,58 (95%-KI: [0,37; 0,90]); $p = 0,018$), „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (RR = 0,39 (95%-KI: [0,16; 0,94]); $p = 0,044$) und „Endokrine Erkrankungen“ (RR = 0,24 (95%-KI: [0,10; 0,60]); $p = 0,001$).

Für den Endpunkt „Schwere UE“ (Grad ≥ 3) zeigte sich für Ereignisse in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ im Avacopan-Arm, gegenüber dem Prednison-Arm, ein um $\geq 5\%$ -Punkte geringerer Anteil an Personen mit mindestens 1 schweren UE.

Für den Endpunkt „SUE“ zeigte sich auf SOC-Ebene bei Beurteilung des Gruppenunterschieds basierend auf dem p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das 95%-KI liegt für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ jedoch im Bereich von 0,09 bis 0,98.

Für den Endpunkt „SUE“ zeigte sich zwischen der Behandlung und den Subgruppenmerkmalen „Form der AAV“ (GPA vs. MPA) ($p = 0,029$) und „AAV-Spezifität“ (MPO vs. PR3) ($p = 0,008$) jeweils eine statistisch signifikante Interaktion. Zwischen den Studienarmen zeigten sich bei einer Beurteilung der Gruppenunterschiede auf Grundlage der p-Werte aus dem Chi-Quadrat-Test für die Subgruppen mit GPA ($p = 0,309$ (2-seitig)) und mit MPA ($p = 0,060$ (2-seitig)) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das 95%-KI für die Subgruppe der Personen mit MPA liegt jedoch im Bereich von 0,52 bis 0,99.

Für die Subgruppe der Personen mit PR3-ANCA zeigte sich zwischen den beiden Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 1,52 (95%-KI: [0,96; 2,42]); $p = 0,100$ (2-seitig)), für die Subgruppe mit MPO-ANCA jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich zu Prednison (RR = 0,73 (95%-KI: [0,55; 0,97]); $p = 0,041$ (2-seitig)). Für weitere, in der Nutzenbewertung herangezogene, Endpunkte zeigten sich keine statistisch signifikanten Interaktionen für die 2 Subgruppenmerkmale.

Bei Interpretation der Ergebnisse der 3 Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ ist zu beachten, dass Ereignisse der Grunderkrankung (erfasst über den PT „Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis“) als UE erfasst wurden. Der pU legt keine Auswertungen vor, in denen Ereignisse der Grunderkrankung aus den Gesamtraten der UE, schweren UE (Grad ≥ 3), SUE und Abbrüche wegen UE herausgerechnet wurden.

Der Anteil der Personen mit einem „UE von Interesse“ war zwischen den Studienarmen in den durch den pU definierten Kategorien „Infektionen“, „Erhöhte Werte in Leberfunktionstests“, „Erniedrigte Leukozytenzahl“ und „Überempfindlichkeit“ ähnlich.

Die EMA stuft das Sicherheitsprofil von Avacopan als akzeptabel ein. Der Durchführung einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-Authorisation Safety Study) wurde durch den pU zur Erfassung von Leberfunktionsstörungen, schwerwiegenden Infektionen, Malignität und kardiovaskulären Ereignissen zugestimmt. Die Erstellung eines Abschlussberichts ist für das 2. Quartal 2029 vorgesehen, von Fortschrittsberichten alle 12 Monate [6].

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Für die Gesamtraten der SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Für UE zeigte sich auf Ebene der SOC und der PT jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison für die SOC „Augenerkrankungen“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Endokrine Erkrankungen“.

Schwere UE (Grad ≥ 3) traten numerisch häufiger im Prednison- als im Avacopan-Arm auf. Effektschätzer mit 95%-KI und p-Werten legt der pU für schwere UE nicht vor.

Für SUE zeigten sich auf Ebene der SOC und PT, auf Basis der p-Werte aus dem Chi-Quadrat-Test, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Das Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse der aufgeführten Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ als „unklar“ eingeschätzt, da vom pU, trotz einer stratifizierten Randomisierung, keine stratifizierten Auswertungen vorgelegt wurden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Avacopan (Tavneos®) ist in Kombination mit einem Rituximab- oder einem Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA. Die Nutzenbewertung von Avacopan (Tavneos®) basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ADVOCATE. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Patientinnen und Patienten mit entweder neu diagnostizierter oder rezidivierender GPA oder MPA im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach den Faktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) einer Behandlung mit Avacopan (n = 166) oder einer Behandlung mit Prednison (n = 165), jeweils in Kombination mit CYC (i. v. oder oral), gefolgt von AZA oder MMF, oder mit RTX (i. v.) zugeteilt wurden.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in Tabelle 27 unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Avacopan ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in Tabelle 27 hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und zu den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 27: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ADVOCATE

Studie ADVOCATE Darstellung der Ergebnisse	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	Effekt
Mortalität			
Todesfälle¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	2 (1)	4 (2)	n. b.
Morbidität			
Remission			
Personen mit Ereignis, n (%)	120 (72)	115 (70)	↔
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	1,03 [0,90; 1,18]; 0,239		
Anhaltende Remission			
Personen mit Ereignis, n (%)	109 (66)	90 (55)	↑↑
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	1,20 [1,002; 1,43]; 0,007		
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)⁴⁾			
Wert zu Baseline ⁵⁾ , n (%)	166 (100)	162 (99)	
MW (SD)	65,8 (19,5)	63,4 (22,7)	
Änderung Woche 26, n (%)	150 (90)	153 (93)	↔
LS-MW (SE) ⁶⁾⁷⁾	9,1 (1,4)	5,5 (1,4)	
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾⁸⁾	3,6 [-0,1; 7,2]; 0,053		
Änderung Woche 52, n (%)	149 (90)	146 (89)	↑↑ ⁹⁾
LS-MW (SE) ⁶⁾⁷⁾	13,0 (1,4)	7,1 (1,4)	
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾⁸⁾	5,9 [2,3; 9,6]; 0,002		

Studie ADVOCTAE Darstellung der Ergebnisse	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	Effekt
Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)¹⁰⁾			
Psychischer Summenscore (MCS)			
Wert zu Baseline ⁵⁾ , n (%) MW (SD)	166 (100) 44,2 (12,7)	160 (98) 42,1 (13,3)	
Änderung Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁷⁾	154 (93) 4,8 (0,8)	147 (90) 3,3 (0,8)	↔
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾⁸⁾	1,6 [-0,6; 3,8]; 0,158		
Änderung Woche 52, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁷⁾	148 (89) 6,4 (0,8)	144 (88) 4,7 (0,8)	↔
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾⁸⁾	1,7 [-0,5; 3,9]; 0,133		
Körperlicher Summenscore (PCS)			
Wert zu Baseline ⁵⁾ , n (%) MW (SD)	165 (99) 39,2 (10,3)	160 (98) 40,1 (10,5)	
Änderung Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁷⁾	153 (92) 4,4 (0,7)	147 (90) 1,3 (0,7)	↑ ↑ ⁹⁾
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾⁸⁾	3,1 [1,2; 5,0]; 0,002		
Änderung Woche 52, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁷⁾	147 (89) 5,0 (0,7)	144 (88) 2,6 (0,8)	↑ ↑ ⁹⁾
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾⁸⁾	2,4 [0,4; 4,3]; 0,018		
Sicherheit			
Schwere UE (Grad ≥ 3)¹¹⁾¹²⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	49 (30)	59 (36)	n. b.
RR [95%-KI]; p-Wert ¹³⁾¹⁴⁾	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.		
SUE			
Personen mit Ereignis, n (%)	70 (42)	74 (45)	↔
RR [95%-KI]; p-Wert ¹³⁾¹⁴⁾	0,93 [0,73; 1,19]; 0,667		
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
Personen mit Ereignis, n (%)	27 (16)	28 (17)	↔
RR [95%-KI]; p-Wert ¹³⁾¹⁴⁾	0,95 [0,59; 1,54]; 0,961		
UE von Interesse			
<i>Infektionen</i>			
Personen mit Ereignis, n (%) UE (unabhängig vom Schweregrad) Schwere UE SUE	113 (68) 14 (8) 22 (13)	124 (76) 14 (9) 25 (15)	n. b. n. b. n. b.
<i>Erhöhte Werte in Leberfunktionstests</i>			
Personen mit Ereignis, n (%) UE (unabhängig vom Schweregrad)	22 (13)	19 (12)	n. b.

Studie ADVOCTAE Darstellung der Ergebnisse	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	Effekt
<i>Erniedrigte Leukozytenzahl</i>			
Personen mit Ereignis, n (%) UE (unabhängig vom Schweregrad)	31 (19)	39 (24)	n. b.
<i>Überempfindlichkeit</i>			
Personen mit Ereignis, n (%) UE (unabhängig vom Schweregrad)	68 (41)	70 (43)	n. b.

- ¹⁾ In der Kategorie „Mortalität“ wurde kein eigenständiger Endpunkt bewertet. Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben.
- ²⁾ RR und 95%-KI (Wald-Methode): Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet.
- ³⁾ 1-seitiger p-Wert zum α -Niveau von 0,025 signifikant: Miettinen-Nurminen-Methode adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend).
- ⁴⁾ Höhere Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand.
- ⁵⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Dosis der Studienmedikation.
- ⁶⁾ Mittlere Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline pro Behandlungsgruppe.
- ⁷⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate.
- ⁸⁾ Unterschied der mittleren Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline zwischen den Behandlungsgruppen, positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- ⁹⁾ Der pU berechnet zur Beurteilung der klinischen Relevanz die SMD in Form von Hedges' g. Da bei Betrachtung der vom pU in Modul 4 des Nutzendossiers vorgelegten SMD allerdings bezüglich der statistischen Signifikanz erhebliche Diskrepanzen zu den MMRM-Analysen auffallen, wird in der Nutzenbewertung auf die Darstellung von Hedges' g verzichtet.
- ¹⁰⁾ Höhere Werte bedeuten höhere Lebensqualität.
- ¹¹⁾ Der pU stellt Grad 3 („schwer“), Grad 4 („lebensbedrohlich“) und Grad 5 („tödlich“) separat dar. Angaben zu UE mit Grad ≥ 3 beruhen auf eigener Berechnung.
- ¹²⁾ Der pU legt der Schweregradeinteilung eine eigene Klassifikation zugrunde (siehe Kapitel 2.3.4).
- ¹³⁾ 95%-KI (Wald-Methode) und 2-seitiger p-Wert: Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet.
- ¹⁴⁾ P-Wert aus Chi-Quadrat-Test.

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MPO: Myeloperoxidase; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bestimmbar; PCS: Physical Component Summary; PR3: Proteinase 3; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; RTX: Rituximab; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SF-36: Short Form-36 Health Survey; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al.** 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(8):1521-1537.
2. **Chemo Centryx.** 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; protocol and amendments vom 28.11.2016, 21.06.2017, 15.06.2018, 18.01.2019 [unveröffentlicht].
3. **Chemo Centryx.** 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; statistical analysis plan, version 1.0, 15.05.2019, statistical analysis plan, version 2.0, 28.10.2019 [unveröffentlicht].
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]. 01.06.2020.
5. **Ehlers L, Wiebe E, Freier D, Hermann S, Miloslavsky E, Zhang Y, et al.** AB1310 Prospective use of the glucocorticoid toxicity index in a cohort of vasculitis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78(Suppl 2):2117-2118.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Tavneos (avacopan): European public assessment report EMEA/H/C/005523/0000 [online]. 27.01.2022. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tavneos-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. **EuroQol Research Foundation.** EQ-5D User Guides. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument; version 3.0 [online]. 09.2019. Rotterdam (NED): EuroQol, Group; 2019. [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>.
8. **Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al.** Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40(2):371-380.
9. **Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al.** EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(5):605-617.
10. **Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P.** Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *New England journal of medicine* 2021;384(7):599-609.
11. **Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).** 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases [online]. Brüssel (BEL): KDIGO; 2021. [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <https://kdigo.org/guidelines/gd/>.

12. **Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).** KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [online]. Brüssel (BEL): KDIGO; 2013. [Zugriff: 25.04.2022]. URL: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
13. **Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al.** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-612.
14. **Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al.** Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87(11):671-678.
15. **Maruish ME.** User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Johnston (USA): Quality Metric Incorporated; 2011.
16. **Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al.** Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53(6):982-992.
17. **McDowell PJ, Stone JH, Zhang Y, Honeyford K, Dunn L, Logan RJ, et al.** Quantification of glucocorticoid-associated morbidity in severe asthma using the glucocorticoid toxicity index. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(1):365-372 e365.
18. **McDowell PJ, Stone JH, Zhang Y, Honeyford K, Dunn L, Logan RJ, et al.** Glucocorticoid toxicity reduction with mepolizumab using the Glucocorticoid Toxicity Index. *Eur Respir J* 2022;59(1):2100160.
19. **McGeoch L, Twilt M, Famorca L, Bakowsky V, Barra L, Benseler SM, et al.** CanVasc recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. *J Rheumatol* 2016;43(1):97-120.
20. **Mendel A, Ennis D, Go E, Bakowsky V, Baldwin C, Benseler SM, et al.** CanVasc consensus recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 update. *J Rheumatol* 2021;48(4):555-566.
21. **Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, et al.** Adjunctive treatment with avacopan, an oral C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *ACR open rheumatology* 2020;2(11):662-671.
22. **Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, et al.** Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):543-546.
23. **Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al.** Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1827-1832.
24. **Numerus.** Avacopan: post-hoc analyses on the Advocate study, SAP v1.1 [unveröffentlicht]. 04.10.2021.
25. **Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, 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.

26. **Suppiah R, Flossman O, Mukhtyar C, Alberici F, Baslund B, Brown D, et al.** Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the Vasculitis Damage Index with the Combined Damage Assessment Index. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):80-85.
27. **Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma.** Tavneos 10 mg Hartkapseln [online]. 01.2022. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. **Vifor Pharma Medical Care Nephrologica Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Avacopan, Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) bei erwachsenen Patienten; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 21.02.2019.
29. **Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al.** EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-1594.

Anhang

A 1. Ergänzende Endpunkte

Rezidiv

Im Avacopan-Arm trat bei 9 Patientinnen und Patienten (8 %) nach Erreichen einer Remission in Woche 26 ein Rezidiv auf und im Prednison-Arm bei 14 (12 %). Für den Endpunkt „Rezidiv“ zeigte sich, unter Adjustierung nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ($p = 0,081$ (1-seitig)). Das nicht stratifizierte RR beträgt 0,63 (95%-KI: [0,29; 1,37]) (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Ergebnisse zum Endpunkt „Rezidiv“ in der Studie ADVOCATE; Personen mit einer Remission in Woche 26

Studie ADVOCATE Rezidiv	Avacopan N = 120	Prednison N = 115
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (8)	14 (12)
RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾³⁾	0,63 [0,29; 1,37]; 0,324	

¹⁾ RR und 95%-KI (Wald-Methode): Nicht stratifiziert, laut Aussagen des pU mit Kontinuitätskorrektur post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet.

²⁾ 1-seitiger p-Wert zum α -Niveau von 0,025 signifikant: Miettinen-Nurminen-Methode adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend).

³⁾ Die Risikodifferenz, basierend auf Miettinen-Nurminen-Methode, adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i. v. vs. CYC i. v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend), beträgt -6,0 (95%-KI: [-14,4; 2,4]).

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; KI: Konfidenzintervall; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Proteinase 3; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; RTX: Rituximab.

Im Avacopan-Arm trat bei 16 Personen (10 %) nach Erreichen eines BVAS von 0 im Zeitverlauf ein Rezidiv auf, im Prednison-Arm bei 33 (21 %). In den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen macht der pU keine Angaben zu Zensierungsgründen und zur Beobachtungsdauer (in Tagen) in den jeweiligen Studienarmen. In der explorativen Analyse zeigte sich für „Zeit bis zum Rezidiv“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan (HR = 0,46 (95%-KI: [0,25; 0,84]); $p = 0,009$ (Log-Rank-Test)) (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Explorative Analyse für die „Zeit bis zum Rezidiv“ in der Studie ADVOCATE; Personen mit Erreichen eines BVAS von 0

Studie ADVOCATE Zeit bis zum Rezidiv ¹⁾	Avacopan N = 158	Prednison N = 157
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (10)	33 (21)
Zensierungen Gründe	142 (90) k. A.	124 (79) k. A.
Beobachtungsdauer (in Tagen), Median [95%-KI]	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A. [k. A.; k. A.]
Zeit bis zum Ereignis (in Tagen), Median [95%-KI]	n. e. [n. b.; n. b.]	n. e. [n. b.; n. b.]
HR [95%-KI]; p-Wert ²⁾³⁾	0,46 [0,25; 0,84]; 0,009	

¹⁾ „Zeit bis zum Rezidiv“ ist definiert als Zeit ab Erreichen eines BVAS von 0 bis zum Auftreten eines Rezidivs bis Woche 52. Personen ohne Rezidiv werden zum letzten Messzeitpunkt des BVAS zensiert.

²⁾ HR, 95%-KI und 2-seitiger p-Wert: Nicht stratifiziert.

³⁾ P-Wert aus Log-Rank-Test.

Abkürzungen: BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

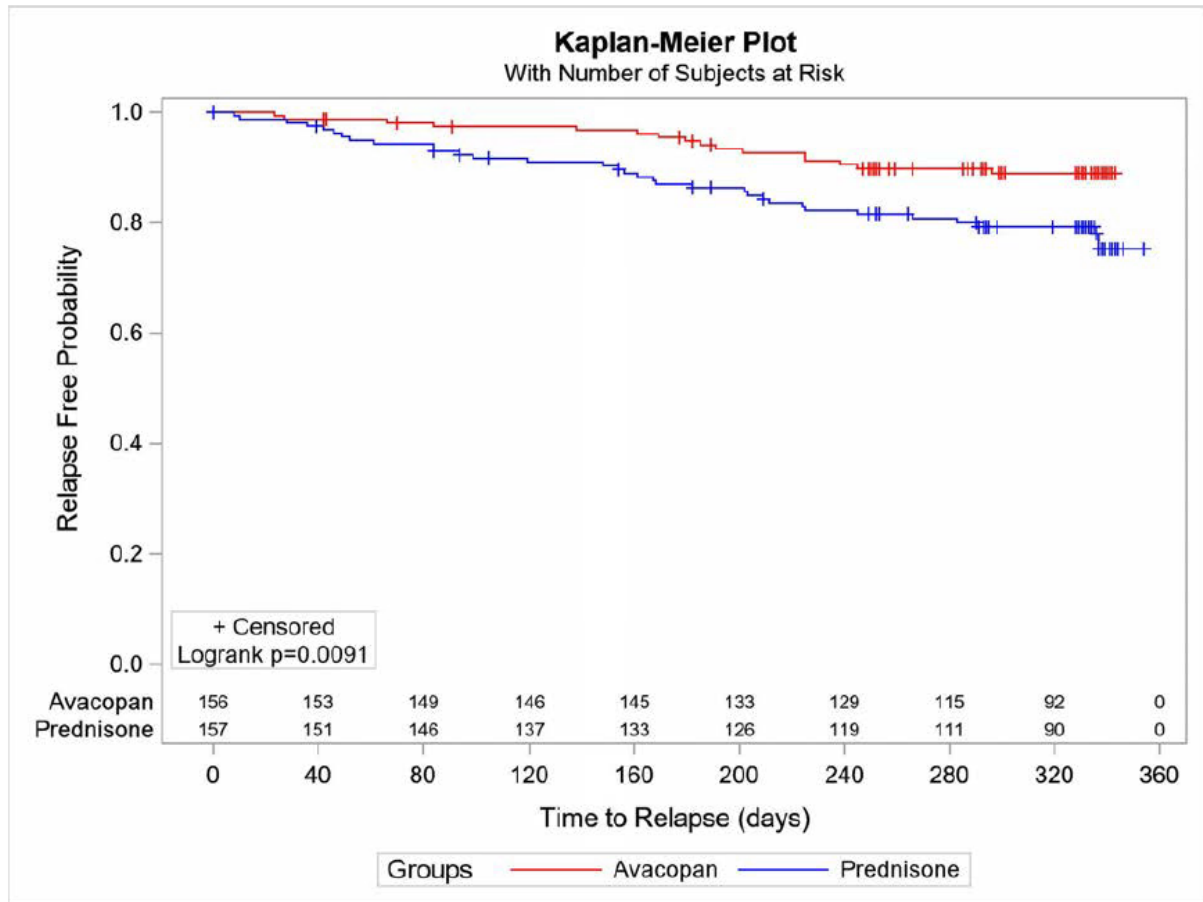


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zu „Zeit bis zum Rezidiv“ in der Studie ADVOCATE; Personen mit Erreichen eines BVAS von 0

Glukokortikoid-Toxizität (GTI)

Für den Endpunkt „Glukokortikoid-Toxizität“, erfasst über GTI-Version 2.0, zeigte sich sowohl für den GTI-CWS als auch für den GTI-AIS zu Woche 26 und zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison (siehe Tabelle 30 (GTI-CWS) und Tabelle 31 (GTI-AIS)).

Tabelle 30: Ergebnisse zum Endpunkt „Glukokortikoid-Toxizität“ (GTI-CWS) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE GTI-CWS ¹⁾	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Werte zu Woche 13, n (%) LS-MW (SE) ²⁾³⁾	160 (96) 25,7 (3,4)	161 (98) 36,6 (3,4)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ³⁾⁴⁾	-11,0 [-19,7; -2,2]; 0,014	
Werte zu Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ²⁾³⁾	154 (93) 39,7 (3,4)	153 (93) 56,6 (3,5)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ³⁾⁴⁾	-16,8 [-25,6; -8,0]; < 0,001	

¹⁾ Niedrigere Werte bedeuten weniger Glukokortikoid-induzierte Toxizität.

²⁾ Wert zum jeweiligen Messzeitpunkt pro Behandlungsgruppe.

³⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i.v. vs. CYC i.v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) als Kovariaten.

⁴⁾ Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum jeweiligen Messzeitpunkt, negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CWS: Cumulative Worsening Score; CYC: Cyclophosphamid; GTI: Glukokortikoid-Toxizitäts-Index; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MPO: Myeloperoxidase; MW: Mittelwert; PR3: Proteinase 3; RTX: Rituximab; SE: Standardfehler.

Tabelle 31: Ergebnisse zum Endpunkt „Glukokortikoid-Toxizität“ (GTI-AIS) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE GTI-AIS ¹⁾	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Werte zu Woche 13, n (%) LS-MW (SE) ²⁾	160 (96) 9,9 (3,5)	161 (98) 23,2 (3,5)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ²⁾³⁾	-13,3 [-22,2; -4,4]; 0,003	
Werte zu Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ²⁾	154 (93) 11,2 (3,5)	153 (93) 23,4 (3,5)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ²⁾³⁾	-12,1 [-21,1; -3,2]; 0,008	

¹⁾ Niedrigere Werte bedeuten weniger Glukokortikoid-induzierte Toxizität.

²⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i.v. vs. CYC i.v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) als Kovariaten.

³⁾ Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum jeweiligen Messzeitpunkt, negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; AIS: Aggregate Improvement Score; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; GTI: Glukokortikoid-Toxizitäts-Index; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MPO: Myeloperoxidase; MW: Mittelwert; PR3: Proteinase 3; RTX: Rituximab; SE: Standardfehler.

Nierenfunktion (eGFR)

Für den Endpunkt „Nierenfunktion“, erhoben mittels eGFR, zeigte sich zu Woche 26 (LS-MD = 2,9 (95%-KI: [0,1; 5,8]); p = 0,046) und zu Woche 52 (LS-MD = 3,2 (95%-KI: [0,3; 6,1]); p = 0,029) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan.

Tabelle 32: Ergebnisse zum Endpunkt „Nierenfunktion (eGFR)“ in der Studie ADVOCATE; Personen mit Nierenbeteiligung zu Baseline

Studie ADVOCATE eGFR (ml/min/1,73 m ²) ¹⁾	Avacopan N = 134	Prednison N = 134
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	131 (98) 44,6 (27,7)	134 (100) 45,6 (27,3)
Änderung zu Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	121 (90) 5,8 (1,0)	127 (95) 2,9 (1,0)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	2,9 [0,1; 5,8]; 0,046	
Änderung zu Woche 52, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	119 (89) 7,3 (1,1)	125 (93) 4,1 (1,0)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	3,2 [0,3; 6,1]; 0,029	

¹⁾ Höhere Werte bedeuten bessere Nierenfunktion.

²⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Mittlere Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline pro Behandlungsgruppe.

⁴⁾ MMRM mit Behandlung, Visite und Interaktionsterm Behandlung x Visite als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate.

⁵⁾ Unterschied der mittleren Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline zwischen den Behandlungsgruppen, positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Albuminurie (Albumin-Kreatinin Ratio im Urin)

Für den Endpunkt „Albuminurie“, erhoben mittels UACR, zeigte sich weder zu Woche 26 noch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 33: Ergebnisse zum Endpunkt „Albuminurie“ (UACR) in der Studie ADVOCATE; Personen mit Nierenbeteiligung und Albuminurie (UACR ≥ 10 mg/g Kreatinin) zu Baseline

Studie ADVOCATE UACR (mg/g Kreatinin) ¹⁾	Avacopan N = 125	Prednison N = 128
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) GM (GSD)	125 (100) 432,9 (k. A.)	128 (100) 312,2 (k. A.)
Änderung zu Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	113 (90) 0,4 (1,1)	118 (92) 0,3 (1,1)
LS-MW Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	1,3 [1,0; 1,6]; 0,089	
Änderung zu Woche 52, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	109 (87) 0,3 (1,1)	114 (89) 0,2 (1,1)
LS-MW Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	1,1 [0,9; 1,5]; 0,399	

¹⁾ Niedrigere Werte bedeuten geringere Urin Albumin-Kreatinin Ratio.

²⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Verhältnis vom Wert zum jeweiligen Messzeitpunkt zum Wert zu Baseline pro Behandlungsgruppe.

⁴⁾ MMRM mit Behandlung, Visite und Interaktionsterm Behandlung x Visite als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate.

⁵⁾ Verhältnis der LS-MW zwischen den Behandlungsgruppen, Effekte kleiner 1 (Verhältnis Intervention zu Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

Abkürzungen: GM: Geometrisches Mittel; GSD: Geometrische Standardabweichung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin.

Organschäden (VDI)

Für den Endpunkt „Organschäden“, erhoben mittels VDI, zeigte sich weder zu Woche 26 noch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 34: Ergebnisse zum Endpunkt „Organschäden“ (VDI) in der Studie ADVOCATE; ITT-Population

Studie ADVOCATE VDI ¹⁾	Avacopan N = 166	Prednison N = 164
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	165 (99) 0,7 (1,5)	163 (99) 0,7 (1,4)
Änderung zu Woche 26, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	161 (97) 1,1 (0,1)	155 (95) 1,0 (0,1)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	0,1 [-0,1; 0,3]; 0,404	
Änderung zu Woche 52, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	150 (90) 1,2 (0,1)	151 (92) 1,1 (0,1)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	0,0 [-0,2; 0,3]; 0,787	

¹⁾ Höhere Werte bedeuten ein höheres Ausmaß an Organschäden.

²⁾ Baseline war definiert als Zeitpunkt der Screening-Visite.

³⁾ Mittlere Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline pro Behandlungsgruppe.

⁴⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Hintergrundtherapie“ (RTX i.v. vs. CYC i.v./oral), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate.

⁵⁾ Unterschied der mittleren Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline zwischen den Behandlungsgruppen, positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für die Intervention.

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CYC: Cyclophosphamid; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MPO: Myeloperoxidase; MW: Mittelwert; PR3: Proteinase 3; RTX: Rituximab; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VDI: Vasculitis Damage Index.

A 2. Erhebungsinstrumente

Patient ID:

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

Adjudication Form

 Screening Wk4 Wk10 Wk16 Wk26 Wk39 Wk52 Wk60 Early Term

 I agree with investigator scoring (if selected, form is complete)

 I disagree with investigator scoring (if selected, please complete entire form)

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, tick 'None' for that organ-system.					
Is this the patient's first assessment? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
	None	Active Disease		None	Active Disease
1. General	<input type="checkbox"/>		6. Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	
Myalgia		<input type="checkbox"/>	Loss of pulses		<input type="checkbox"/>
Arthralgia / arthritis		<input type="checkbox"/>	Valvular heart disease		<input type="checkbox"/>
Fever >38 °C		<input type="checkbox"/>	Pericarditis		<input type="checkbox"/>
Weight loss ≥2 kg		<input type="checkbox"/>	Ischaemic cardiac pain		<input type="checkbox"/>
2. Cutaneous	<input type="checkbox"/>		Cardiomyopathy		<input type="checkbox"/>
Infact		<input type="checkbox"/>	Congestive cardiac failure		<input type="checkbox"/>
Purpura		<input type="checkbox"/>	7. Abdominal	<input type="checkbox"/>	
Ulcer		<input type="checkbox"/>	Peritonitis		<input type="checkbox"/>
Gangrene#		<input type="checkbox"/>	Bloody diarrhoea		<input type="checkbox"/>
Other skin vasculitis		<input type="checkbox"/>	<i>Ischaemic abdominal pain#</i>		<input type="checkbox"/>
3. Mucous membranes / eyes	<input type="checkbox"/>		8. Renal	<input type="checkbox"/>	
Mouth ulcers		<input type="checkbox"/>	Hypertension		<input type="checkbox"/>
Genital ulcers		<input type="checkbox"/>	Proteinuria >1+ or >0.2 g/g creatinine		<input type="checkbox"/>
Adnexal inflammation		<input type="checkbox"/>	Haematuria >10 RBCs/hpf		<input type="checkbox"/>
Significant proptosis		<input type="checkbox"/>	Serum creatinine 125-249 µmol/L *		<input type="checkbox"/>
Scleritis / Episcleritis#		<input type="checkbox"/>	Serum creatinine 250-499 µmol/L *		<input type="checkbox"/>
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis		<input type="checkbox"/>	Serum creatinine ≥500 µmol/L *		<input type="checkbox"/>
Blurred vision		<input type="checkbox"/>	<i>Rise in serum creatinine >30% or fall in creatinine clearance >25%*</i>		<input type="checkbox"/>
Sudden visual loss		<input type="checkbox"/>	* Can only be scored on the first assessment		
Uveitis		<input type="checkbox"/>	9. Nervous system	<input type="checkbox"/>	
<i>Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)#</i>		<input type="checkbox"/>	Headache		<input type="checkbox"/>
4. ENT	<input type="checkbox"/>		Meningitis#		<input type="checkbox"/>
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata		<input type="checkbox"/>	Seizures (not hypertensive)		<input type="checkbox"/>
Paranasal sinus involvement		<input type="checkbox"/>	Cerebrovascular accident#		<input type="checkbox"/>
Subglottic stenosis		<input type="checkbox"/>	Organic confusion		<input type="checkbox"/>
Conductive hearing loss		<input type="checkbox"/>	Spinal cord lesion#		<input type="checkbox"/>
Sensorineural hearing loss#		<input type="checkbox"/>	Cranial nerve palsy#		<input type="checkbox"/>
5. Chest	<input type="checkbox"/>		Sensory peripheral neuropathy#		<input type="checkbox"/>
Wheeze		<input type="checkbox"/>	Mononeuritis multiplex#		<input type="checkbox"/>
Nodules or cavities		<input type="checkbox"/>	10. Other	<input type="checkbox"/>	
Pleural effusion / pleurisy		<input type="checkbox"/>	a. <i>RBC casts and/or glomerulonephritis#</i>		<input type="checkbox"/>
Infiltrate		<input type="checkbox"/>	b.		<input type="checkbox"/>
Endobronchial involvement		<input type="checkbox"/>	c.		<input type="checkbox"/>
Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage#		<input type="checkbox"/>	d.		<input type="checkbox"/>
Respiratory failure#		<input type="checkbox"/>	# Major items		

Abbildung 2: BVAS, Version 3, ADVOCATE-Studie [3]

Tabelle 35: GTI (Version 2.0) Composite Index, ADVOCATE-Studie [3]

Feature/Body System	Item Weight
Body Mass Index (BMI)	
Decrease by ≥ 5 BMI units	- 36
Decrease by > 2 but < 5 BMI units	- 21
No significant change (± 2 BMI units)	0
Increase of > 2 to < 5 BMI units	21
Increase of 5 or more BMI units	36
Glucose tolerance	
Improvement in HbA1c AND decrease in medication	- 44
Improvement in HbA1c OR decrease in medication	- 32
No significant change	0
Increase in HbA1c OR increase in medication	32
Increase in HbA1c AND increase in medication	44
Blood pressure (BP)	
Improvement in BP AND decrease in medication	- 44
Improvement in BP OR decrease in medication	- 19
No significant change	0
Increase in BP OR increase in medication	19
Increase in BP AND increase in medication	44
Lipids	
Decrease in LDL AND decrease in medication	- 30
Decrease in LDL OR decrease in medication	- 10
No significant change	0
Increase in LDL OR increase in medication	10
Increase in LDL AND increase in medication	30
Steroid myopathy	
Moderate weakness to none	- 63
Moderate-to-mild weakness	- 54
Mild weakness to none	- 9
No significant change	0
None-to-mild weakness (without functional limitation)	9
Mild-to-moderate weakness	54
None-to-moderate weakness (with functional limitation)	63
Skin toxicity	
Decrease in skin toxicity – moderate to none	- 26
Decrease in skin toxicity – moderate to mild	- 18
Decrease in skin toxicity – mild to none	- 8
No significant change	0
Increase in skin toxicity – none to mild	8
Increase in skin toxicity – mild to moderate	18
Increase in skin toxicity – none to moderate	26
Neuropsychiatric (NP) toxicity	
Decrease in NP toxicity – moderate to none	- 74
Decrease in NP toxicity – moderate to mild	- 63
Decrease in NP toxicity – mild to none	- 11
No significant change	0
Increase in NP toxicity – none to mild	11
Increase in NP toxicity – mild to moderate	63
Increase in NP toxicity – none to moderate	74
Infection	
No infection	0
Oral or vaginal candidiasis or uncomplicated zoster	19
Grade 3, 4, or 5 infection	93

Tabelle 36: GTI (Version 2.0), Specific List, ADVOCATE-Studie [3]

Feature/Organ System	Specific List
Body Mass Index	Major increase in BMI (>8 units and above 24.9 kg/m ²)
Glucose Tolerance	Diabetic retinopathy Diabetic nephropathy Diabetic neuropathy
Blood pressure	Hypertensive emergency (or posterior reversible encephalopathy syndrome) Posterior reversible encephalopathy syndrome
Steroid myopathy	Severe steroid myopathy or tendon rupture
Skin toxicity	Severe skin toxicity
Neuropsychiatric toxicity	Psychosis (hallucinations, delusions, or disorganized thought processes, occurring in the absence of mania, delirium, or depression) Glucocorticoid-induced violence towards self or others Other severe neuropsychiatric symptoms
Infections	Grade IV infection Grade V infection (death from infection)
Endocrine	Symptomatic adrenal insufficiency
Gastrointestinal	Perforation (occurring in the absence of regular nonsteroidal anti-inflammatory drug use) Peptic ulcer disease confirmed by endoscopy (excluding <i>H. pylori</i>)
Musculoskeletal	Avascular necrosis Tendon rupture Insufficiency fracture
Ocular	Central serous retinopathy New onset or worsened elevation of intraocular pressure requiring treatment or change in treatment Posterior subcapsular cataract (or history of the same)

Tabelle 37: VDI, Studie ADVOCATE [3]

System, item	
<p>1. Musculoskeletal</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Significant muscle atrophy or weakness b. Deforming or erosive arthritis c. Osteoporosis with fractures or vertebral collapse d. Avascular necrosis e. Osteomyelitis <p>2. Skin/Mucous Membranes</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Alopecia b. Cutaneous ulcers c. Mouth ulcers <p>3. Ocular</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Cataract b. Retinal change c. Optic atrophy d. Visual impairment/diplopia e. Blindness in one eye f. Blindness in a second eye g. Orbital wall destruction <p>4. Ear, Nose and Throat</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Hearing loss b. Nasal blockage/chronic discharge/crusting c. Nasal bridge collapse/septal perforation d. Chronic sinusitis/radiological damage e. Subglottic stenosis (no surgery) f. Subglottic stenosis (with surgery) <p>5. Pulmonary</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Pulmonary hypertension b. Pulmonary fibrosis c. Pulmonary infarction d. Pleural fibrosis e. Chronic asthma f. Chronic breathlessness g. Impaired lung function <p>6. Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Angina angioplasty b. Myocardial infarction c. Subsequent myocardial infarction d. Cardiomyopathy e. Valvular disease f. Pericarditis ≥ 3 months or pericardectomy g. Diastolic BP ≥ 95 or requiring antihypertensives 	<p>7. Peripheral Vascular Disease</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Absent pulses in one limb b. Second episode of absent pulses in one limb c. Major vessel stenosis d. Claudication >3 months e. Minor tissue loss f. Major tissue loss g. Subsequent major tissue loss h. Complicated venous thrombosis <p>8. Gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Gut infarction/resection b. Mesenteric insufficiency/pancreatitis c. Chronic peritonitis d. Esophageal stricture/surgery <p>9. Renal</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Estimated/measured GFR ≤ 50 b. Proteinuria ≥ 0.5 g/24 hours c. End stage renal disease <p>10. Neuropsychiatric</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Cognitive impairment b. Major psychosis c. Seizures d. Cerebrovascular accident e. 2nd Cerebrovascular accident f. Cranial nerve lesion g. Peripheral neuropathy h. Transverse myelitis <p>11. Other</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Gonadal failure b. Marrow failure c. Diabetes d. Chemical cystitis e. Malignancy f. Other features