

Anlage: Übersicht der nachzureichenden Unterlagen/Angaben

Dossier-Nr.: 2022-02-15-D-778_Avacopan Anwendungsgebiet: Schwerere aktive Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA).

Modul 1 – Abschnitt 1.2

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Avacopan
Handelsname:	Tavneos®
ATC-Code:	noch nicht zugewiesen
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	42790
Pharmazentralnummer (PZN)	17441932 17441949
ICD-10-GM-Code	ANCA assoziierte Vaskulitis: I77.6, MPA: M31.7, GPA: M31.31 mit Nierenbeteiligung, M31.30 ohne Nierenbeteiligung
Alpha-ID	I110135, I98785, I119340, I124819, I118345, I117493

Modul 2 – Abschnitt 2.1.1

Tabelle 2-1: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17441932	EU/1/21/1605/001	10 mg	30 Hartkapseln
17441949	EU/1/21/1605/002	10 mg	180 Hartkapseln

Modul 4 – Abschnitt 4.3.1.3.1.15

Zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) gehören Infektionen, hepatische Anomalien, Neutropenie und Lymphopenie sowie Überempfindlichkeitsreaktionen. Dargestellt wird im Folgenden die Gesamtrate der AESI sowie die AESI Infektionen in Abhängigkeit des Schweregrades. Die Originaltabellen der AESI aufgeführt nach bevorzugter Bezeichnung sind als Anlage beigefügt.

Tabelle: Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse in der ADVOCATE-Studie (Sicherheitspopulation)

	Prednison (N = 164) n (%)	Avacopan (N = 166) n (%)
Infektionen		
Gesamtrate Infektionen	124 (75,6)	113 (68,1)
Schwerwiegende Infektionen	25 (15,29)	22 (13,3)
Schwere Infektionen	10 (6,1)	12 (7,2)
Infektionen, die zum Studienabbruch führten	5 (3,0)	4 (2,4)
Lebensbedrohliche Infektionen	2 (1,2)	1 (0,6)
Infektionen, die zum Tod führten	2 (1,2)	1 (0,6)
Hepatische Anomalien		
Gesamtrate hepatische Anomalien	19 (11,6)	22 (13,3)
Anzahl der Patienten, die aufgrund hepatischer Anomalien die Einnahme der Studienmedikation aussetzten oder abbrechen	5 (3,0)	9 (5,4)
Neutropenie und Lymphopenie		
Gesamtrate der UE assoziiert mit geringer Anzahl weißer Blutkörperchen	39 (23,8)	31 (18,7)
Überempfindlichkeitsreaktionen		
Gesamtrate der UE assoziiert mit Überempfindlichkeitsreaktionen	70 (42,7)	68 (41,0)
N: Anzahl der Patienten der Population; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; UE: unerwünschte Ereignisse		

Insgesamt traten in der Avacopan-Gruppe weniger infektionsbedingte AESI als in der Prednison-Gruppe auf. Ebenso waren weniger Avacopan-Patienten von Neutropenie und Lymphopenie betroffen. Hepatische Anomalien wiederum wurden numerisch betrachtet häufiger in der Avacopan-Gruppe beobachtet. Das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen als AESI waren unter Avacopan- und Prednison-Therapie vergleichbar (1-5).

Darüber hinaus wurden explorative Analysen der UE erhoben, die potenziell mit der Anwendung von Glukokortikoiden verbunden sind. Diese Zuordnung der UE ist in Einklang Empfehlungen der Europäischen Liga gegen Rheuma (EULAR). Hier dargestellt werden die Sponsor-definierten UE nach Systemorganklasse; in der miteingereichten Originaltabelle liegen ebenfalls die bevorzugten Bezeichnungen vor (6).

Tabelle: Sponsor-definierte UE assoziiert mit der Vergabe von Glukokortikoiden nach Systemorganklasse: ADVOCATE-Studie (Sicherheitspopulation)

	Prednison (N = 164)		Avacopan (N = 166)		Unterschied	
	n (%)	95 % KI ^a	n (%)	95 % KI ^a	%	95 % KI ^b
Gesamtrate	132 (80,5)	73,6; 86,3	110 (66,3)	58,5; 73,4	-14,2	-23,7; -3,8
Kardiovaskuläre Erkrankungen	85 (51,8)	43,9; 59,7	72 (43,4)	35,7; 51,3	-8,5	-19,2; 2,6
Hauterkrankungen	28 (17,1)	11,7; 23,7	14 (8,4)	4,7; 13,7	-8,6	-16,2; -1,0
Endokrine Erkrankungen	48 (29,3)	22,4; 36,9	23 (13,9)	9,0; 20,1	-15,4	-24,3; -6,0
Gastrointestinale Erkrankungen	4 (2,4)	0,7; 6,1	3 (1,8)	0,4; 5,2	-0,6	-4,6; 3,1
Infektionen	25 (15,2)	10,1; 21,7	22 (13,3)	8,5; 19,4	-2,0	-9,9; 5,7
Muskel-Skelett-Erkrankungen	21 (12,8)	8,1; 18,9	19 (11,4)	7,0; 17,3	-1,4	-8,7; 5,9
Ophthalmologische Erkrankungen	12 (7,3)	3,8; 12,4	7 (4,2)	1,7; 8,5	-3,1	-8,7; 2,1
Psychologische Erkrankungen	39 (23,8)	17,5; 31,0	27 (16,3)	11,0; 22,8	-7,5	-16,5; 1,3

N: Anzahl der Patienten der Population; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; UE: unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall
^a Exaktes 2-seitiges Konfidenzintervall (Clopper und Pearson) auf der Grundlage des beobachteten Anteils der Gruppen
^b Exaktes 2-seitiges Konfidenzintervall (basierend auf Chan & Zhang) für den Unterschied in den Anteilen, ausgedrückt in Prozent.

UE, die entsprechend der EULAR-Empfehlung mit der Vergabe von Glukokortikoiden assoziiert wurden, kamen unter der Behandlung mit Avacopan sowohl als Gesamtrate als auch in den einzelnen Systemorganklassen seltener als unter der Behandlung mit Prednison vor.

Referenzen

1. Chemocentryx. Avacopan_AESI_Infektionen ADVOCATE-Studie. 2020.
2. Chemocentryx. Avacopan_AESI_hepatische Anomalien_nach PT ADVOCATE-Studie. 2020.
3. Chemocentryx. Avacopan_AESI_hepatische Anomalien_Studienabbruch ADVOCATE-Studie. 2020.
4. Chemocentryx. Avacopan_AESI_Neutropenie Lymphopenie_nach PT ADVOCATE-Studie. 2020.
5. Chemocentryx. Avacopan_AESI_Überempfindlichkeitsreaktionen_nach PT ADVOCATE-Studie. 2020.
6. Chemocentryx. Avacopan_Glukokortikoid-assoziierte UE ADVOCATE-Studie. 2020.