



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023009226

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55

Datum 15 juni 2023
Betreft GVS advies avacopan (Tavneos®)

Onze referentie
2023009226

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 5 januari 2022 (CIBG-21-03111) verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het geneesmiddel avacopan (Tavneos®) onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Avacopan (Tavneos®) in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, is geïndiceerd voor behandeling van volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiïtis (GPA) of microscopische polyangiïtis (MPA).

Het Zorginstituut adviseerde u in april 2022 om avacopan niet op te nemen in het GVS. De kosteneffectiviteitsanalyse die de registratiehouder had ingediend was van onvoldoende kwaliteit waardoor het Zorginstituut u geen advies kon geven ten behoeve van eventuele prijsonderhandeling. Inmiddels heeft de registratiehouder een aangepaste kosteneffectiviteitsanalyse ingediend, die het Zorginstituut beoordeeld heeft. Avacopan kan op bijlage 1B geplaatst worden. Het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de genoemde indicatie en heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van glucocorticoïden. Op basis van een conservatieve kosteneffectiviteitsanalyse, acht het Zorginstituut een korting van ten minste 80% aangewezen.

Wij lichten hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin, als vanuit maatschappelijk draagvlak en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut heeft avacopan beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit²,

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de budgetimpact en de kosteneffectiviteit; en de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke weging. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
15 juni 2023

Onze referentie
2023009226

Toets onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is geen ander geneesmiddel in het GVS opgenomen dat specifiek geregistreerd is voor de indicatie 'ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA)'. Uit de Nederlandse richtlijn komt naar voren dat de volgende middelen kunnen worden ingezet voor GPA en MPA: prednison, methylprednisolon, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil, cyclofosfamide en rituximab.

Rituximab en cyclofosfamide zijn intramuraal geneesmiddelen en zijn niet opgenomen in het GVS. Daarmee komen deze geneesmiddelen niet in aanmerking voor het toetsen van onderlinge vervangbaarheid met avacopan. Ook de overige hier bovengenoemde middelen komen niet in aanmerking voor verdere toetsing van de onderlinge vervangbaarheid omdat er geen sprake is van een gelijksoortig toepassingsgebied.

Op grond van bovenstaande kan avacopan (Tavneos®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of avacopan in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat avacopan (Tavneos®) in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA). Het effect van avacopan op het voorkomen van een relapse is ten opzichte van prednison afbouwschema klinisch relevant beter. Momenteel worden deze patiënten lange tijd met heel hoge doseringen glucocorticoiden behandeld, welke veel nare bijwerkingen kunnen veroorzaken. Door behandeling met avacopan hebben deze patiënten minder glucocorticoiden nodig. De beroepsgroep ziet dat als het belangrijkste voordeel van avacopan. De verminderde inzet van glucocorticoiden in de studie (met een follow-up duur van 52 weken) resulteerde in verminderde toxiciteit (wat als cruciaal wordt gezien). Er werd geen klinisch relevante verbetering gerapporteerd voor de incidentie van ernstige ongunstige effecten en het aantal patiënten wat de behandeling staakt. De kwaliteit van leven van deze patiënten verbeterde statistisch significant, maar het is onzeker of dit effect ook klinisch relevant is. Door behandeling met avacopan daalt dus de kans op een relapse en hoeven patiënten minder glucocorticoiden, die veel nare bijwerkingen veroorzaken, te gebruiken. Daarom kan worden geconcludeerd dat avacopan een meerwaarde heeft ten opzichte van glucocorticoiden.

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

Budgetimpactanalyse

De kosten van avacopan bedragen €60.549 per inductiebehandeling van een jaar (bij therapietrouw van 86,4%). Er wordt aangenomen dat 1254 tot 1391 patiënten per jaar in aanmerking komen voor avacopan. Met een marktpenetratie van 15% in jaar 1, oplopend naar 45% in jaar 3, zullen er uiteindelijk in jaar 3 626 patiënten een inductiebehandeling starten met avacopan. Daarnaast wordt nog een kleine subgroep onderscheiden waarbij wordt aangenomen dat zij avacopan chronisch nodig hebben. Dit betreft 40 patiënten in jaar 3 en hierbij is een marktpenetratie van 100% aangenomen. De totale budgetimpact zal (zonder prijsonderhandelingen) in jaar 3 zal naar verwachting €33,1 miljoen bedragen.

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

15 juni 2023

Onze referentie

2023009226

Kosteneffectiviteitsanalyse

Het Zorginstituut concludeert dat de gerapporteerde ICER van de registratiehouder waarschijnlijk te gunstig is. Het aangeleverde farmaco-economische model is wel van voldoende methodologische kwaliteit om een alternatieve ICER(-range) mee te berekenen. Daarmee kunnen de resultaten alsnog gebruikt worden bij de besluitvorming. De registratiehouder rapporteert een ICER van €365.614 per gewonnen QALY voor avacopan in vergelijking met prednison. Het Zorginstituut heeft ervoor gekozen om een ICER range te hanteren, welke €365.614 - €555.856 per gewonnen QALY is. Deze range is voortgekomen uit een aanname omtrent de resultaten op de nierfunctie (eGFR). Het Zorginstituut is van mening dat de registratiehouder hier een (voor hen) te gunstige aanname heeft gedaan terwijl de data uit de klinische studie iets anders laten zien. Daarnaast gelden er nog twee belangrijke onzekerheden, namelijk het gemodelleerde effect op de sterfte en de keuzes omtrent het modelleren van de bijwerkingen.

Er wordt een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY als uitgangspunt genomen. Op basis van de ondergrens van de ICER range zou de prijskorting 75% moeten zijn om de ICER onder de referentiewaarde van €20.000 uit te laten komen. Op basis van de bovengrens van de ICER range zou de prijskorting 80% moeten zijn.

Het is goed om op te merken dat de QALY winst van avacopan tussen de 0,07-0,11 ligt. Dat houdt in dat dit geneesmiddel relatief weinig oplevert ten opzichte van de huidige standaard behandeling. Echter is het behaalde effect op het voorkomen van een relapse en het verlagen van het glucocorticoïden gebruik en de toxiciteit statistisch significant en klinisch relevant. Het Zorginstituut concludeert daarom dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling.. De kleine QALY winst vertaalt zich in de hoge prijskorting die nodig is om op een kosteneffectieve prijs uit te komen. Daarnaast is de gerapporteerde ICER-range groot, terwijl bijbehorende geadviseerde prijskortingen slechts 5% uit elkaar liggen. Dit is te verklaren doordat de kosten van de geneesmiddelen maar een relatief klein deel van de totale kosten zijn en doordat de ICER niet lineair verandert omdat dit een ratio betreft. De behaalde QALY winst en de huidige lijstprijs van avacopan liggen onevenredig ver uiteen. Het Zorginstituut komt tot een veel lagere prijs op basis van de relatief lage QALY winst. Om een hogere prijs te kunnen vragen is veel meer gezondheidswinst nodig.

Weesgeneesmiddelenarrangement

Om gepaste inzet van avacopan te waarborgen en te volgen, zal een

weesgeneesmiddelenarrangement worden uitgewerkt in samenwerking met de beroepsgroep. Hierin worden afspraken vastgelegd over gepast gebruik, waaronder over de indicatiestelling, stopcriteria, de rol van expertisecentra in het zorgproces, en monitoring. Het Zorginstituut zal ook de patiëntenvereniging en zorgverzekeraars betrekken bij deze afspraken.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
15 juni 2023

Onze referentie
2023009226

Eindconclusie

Het Zorginstituut adviseert u avacopan in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamiderigime voor behandeling van volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA), op te nemen in het verzekerde pakket onder voorwaarde dat een prijsreductie wordt bereikt én een weesgeneesmiddelenarrangement wordt opgesteld. Gezien de onzekerheden is de Adviescommissie Pakket (ACP) van mening dat een hogere prijsreductie dan de berekende 75% tot 80% nodig is. Op basis van een conservatieve kosteneffectiviteitsanalyse, acht het Zorginstituut een korting van ten minste 80% aangewezen. De budgetimpact zal bij het behalen van een prijskorting van 80% uitkomen op € 6,6 miljoen in het derde jaar.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over avacopan (Tavneos®) voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA)

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 14 april 2023 voor de tweede keer gesproken over de vraag of avacopan (Tavneos®) bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Tijdens de eerste bespreking in de vergadering van 10 maart maakte de beroepsgroep namelijk melding van het feit dat op korte termijn een Europese richtlijn gepubliceerd zou gaan worden. Daarin is opgenomen dat naast de gehele groep een subgroep van patiënten waarschijnlijk een toegenomen voordeel heeft van avacopan ten opzichte van glucocorticoïden. Vanwege onduidelijkheid over de juiste plaatsbepaling werd besloten op dat moment geen advies uit te brengen en het geneesmiddel opnieuw te agenderen zodra er meer duidelijkheid was over de plaatsbepaling. De beroepsgroep was niet in staat in te spreken, maar heeft aan het Zorginstituut laten weten dat zij, ondanks het verschijnen van de Europese richtlijn, achter de voor vergoeding aangevraagde brede indicatie blijft staan.

Inspraak

De fabrikant Vifor Pharma heeft van de mogelijkheid gebruik gemaakt om nogmaals in te spreken en daarbij in te gaan op een aantal vragen die in de vorige vergadering door de commissie is gesteld.

"De fabrikant geeft aan dat de inschatting van het aantal Nederlandse patiënten (n=1300) en verwacht aantal behandelde patiënten per jaar (n=450) overeenkomt met hun inschatting. Op dit moment vergoeden enkele Europese landen avacopan. In Nederland worden op dit moment, vanwege medisch nood, 20 patiënten uit coulance behandeld. De fabrikant geeft aan dat er een richtlijn is, er expertisecentra zijn, er een actieve Nederlandse patiëntenvereniging is en er volop initiatieven zijn voor het verzamelen van gegevens. Naar de mening van de fabrikant een goed raamwerk om doelmatigheid en gezamenlijk beslissen vorm te geven."

Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie:

- Het gebruik van corticosteroïden gaat gepaard met veel bijwerkingen. Avacopan kan het gebruik van corticosteroïden, sterke ontstekingsremmende medicijnen, verminderen.
- De behandeling met avacopan bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op groepsniveau is het effect gering: er is met name afname van corticosteroidgerelateerde bijwerkingen, maar geen of nauwelijks voordeel op de relapse-rate. Bovendien vertaalde zich dit in de studie niet tot een duidelijk voordeel op de ernstige ongunstige effecten of kwaliteit van leven. Daarnaast zijn er onzekerheden over het studiedesign. Zo werd tijdens het onderzoek de behandeling in avacopan-arm voortgezet tot 52 weken, terwijl de corticosteroïde in de controle-arm werd afgebouwd tot stoppen in week 20.
- Het gaat om een aandoening met een lage ziektelast (0,33), waarbij het Zorginstituut voor

de kosteneffectiviteit in beginsel een maximale referentiewaarde van €20.000 per QALY als uitgangspunt hanteert. De willingness to pay kan echter onder en in exceptionele gevallen boven deze referentiewaarde uitkomen op basis van argumenten anders dan de ziektelast.

- De kosteneffectiviteit is met een ICER-range van €365.614 - €555.856 per gewonnen QALY zeer ongunstig. Op basis van deze berekening zal de prijs van avacopan met minstens 75-80% moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde van €20.000 per QALY uit te komen.

Overwegingen van de commissie:

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn bovenstaande punten als volgt gewogen:

- Het is voor de commissie duidelijk dat avacopan van waarde kan zijn en dat er met dit middel een alternatief kan bestaan voor corticosteroïden, gezien de bijwerkingen van de laatste. De commissie vindt avacopan een potentieel mooie nieuwe ontwikkeling.
- Kijkend naar de totale groep, zijn de effecten echter klein, de onzekerheden aanzienlijk en de prijs per patiënt en de budgetimpact hoog.
- Gezien de onzekerheden is de commissie het erover eens dat een hogere prijsreductie is aangewezen dan de berekende 75% tot 80% die nodig is om onder de maximale referentiewaarde uit te komen.
- Er wordt weliswaar gesuggereerd dat de waarde voor een subgroep waarschijnlijk groter zou kunnen zijn, maar daarvoor is geen wetenschappelijke onderbouwing. De fabrikant heeft ervoor gekozen het middel in een brede groep te onderzoeken, waardoor slechts een gering effect is aangetoond.
- Er is vervolgens in de commissie discussie geweest waar de verantwoordelijkheid ligt voor onderzoek naar de effectiviteit van een geneesmiddel in een subgroep, wanneer daar aanwijzingen voor zijn. De commissie is van mening dat in ieder geval niet de maatschappij volledig voor deze kosten moet opdraaien.
- De commissie geeft aan dat zij geen problemen zou hebben gehad met de onzekerheden, het geringe effect en de brede inzet van het middel als de kosten van het middel laag zouden zijn. Echter de kosten per patiënt zijn met ongeveer 60.000 euro per patiënt in verhouding tot de kosten van corticosteroïden (40 euro per patiënt per jaar) zeer hoog. Dat geldt ook voor de budget impact die naar verwachting rond de 33 miljoen euro ligt. Dat zou betekenen dat er een onevenredig groot deel van het zorgbudget zou gaan naar een middel met in verhouding geringe meerwaarde.
- De commissie discussieert vervolgens over twee mogelijke scenario's. Het eerste scenario is een negatief advies voor de gehele groep, vanwege het geringe effect, de onzekerheden en de zeer hoge prijs. Het tweede scenario is dat het middel voor een subgroep in het basispakket zou kunnen komen, maar dat dan eerst beter uitgezocht moet worden voor welke groep. Indien hierover gegevens beschikbaar komen, kan hier een uitspraak over worden gedaan. Omdat echter al duidelijk is dat deze gegevens niet beschikbaar zijn en hiervoor nieuw onderzoek zal moeten worden gedaan, is dit geen realistisch scenario.
- Een alternatief is om opname van het geneesmiddel in de basisverzekering te beperken tot een nader te noemen subgroep (bijvoorbeeld zoals die in de genoemde Europese richtlijn) vastgelegd in bijlage 2 voorwaarden van het GVS of in een weesgeneesmiddelenarrangement, waarbij bovendien een prijsreductie is aangewezen van ten minste 80%. De commissie gaat hierbij vanwege de genoemde onzekerheden uit van de ICER aan de bovenkant van de range. Waarbij moet worden aangemerkt dat de Nederlandse beroepsgroep dus tot nu toe niet meegaat in het benoemen van een subgroep omdat zij het middel wil inzetten bij de brede indicatie. De commissie vindt het jammer dat de beroepsgroep niet aanwezig is om aan te geven of zij dit standpunt wil heroverwegen.
- Avacopan is in onderzoek voor meer indicaties, hetgeen van belang is om mee te nemen bij de onderhandeling van de prijs. Daarnaast zijn er meerdere nieuwe geneesmiddelen in ontwikkeling die ingrijpen op het complementsysteem.

Advies

Alles wegende concludeert de commissie dat gezien het geringe effect, de onzekerheden en de hoge kosten (per persoon en macro) er geen plaats is voor avocopan in de basisverzekering voor de gehele indicatie waarvoor vergoeding wordt gevraagd. De commissie adviseert te verkennen of de beroepsgroep bereid is om te komen tot een weesgeneesmiddelenarrangement/bijlage 2 voorwaarden met daarin afspraken over inzet bij een subgroep (start- en stopcriteria). Daarbij horen ook een indicatiecommissie en dataverzameling teneinde in de toekomst meer helderheid te krijgen over voor welke patiënten dit middel echt nodig is. Indien de beroepsgroep hiertoe bereid is, is vervolgens prijsonderhandeling aangewezen. Naast dat avacopan een zeer ongunstige kosteneffectiviteit kent, zijn er aanzienlijke onzekerheden waardoor de commissie van mening is dat de hoogte prijsreductie op basis van de ICER-range, namelijk ten minste 80%, is aangewezen. De commissie adviseert om bij de prijsonderhandelingen er rekening mee te houden dat er veel ontwikkeling gaande is. Naast dat avacopan wordt onderzocht bij andere indicaties, zijn er ook meerdere geneesmiddelen in onderzoek voor deze indicatie met hetzelfde doel.



Farmacotherapeutisch rapport avacopan
(Tavneos®) in combinatie met een rituximab-
of cyclofosfamideregime, bij volwassenen met
ernstige, actieve granulomatose met
polyangiïtis (GPA) of microscopische
polyangiïtis (MPA)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 28 maart 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021004798
Volgnummer	2021049492
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M.J.S. de (Marijke) Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 11

- 1.1 Aanleiding 11
- 1.2 Achtergronden 11

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 21

- 2.1 Vraagstelling 21
- 2.2 Zoekstrategie 22
- 2.3 Selectiecriteria 23

3 Resultaten 25

- 3.1 Resultaten literatuursearch 25
- 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 25
- 3.3 Gunstige effecten interventie 27
- 3.4 Ongunstige effecten 31
- 3.5 Ervaring 32
- 3.6 Toepasbaarheid 33
- 3.7 Gebruiksgemak 34

4 Eindbeoordeling 35

- 4.1 Bespreking relevante aspecten 35
- 4.2 Eindconclusie 36

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 37

- 5.1 Oud advies 37
- 5.2 Nieuw advies 37

Bijlage 1: Zoekstrategie 39

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 41

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 43

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 45

Bijlage 5: Baseline tabel 47

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 49

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 51

Literatuur 53

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AAV	Antineutrofiële antistoffen vasculitis
aHUS	Atypisch hemolytisch uremisch syndroom
AIS	Aggregate Improvement Score
ANCA	Antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C5a	humane complement 5a
CWS	Cumulatieve verslechteringsscore
EMA	European Medicine Agency
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EGPA	Eosinofiele granulomatose met polyangiïtis
EPAR	European public assessment reports
ESRF	Eindstadium nierfalen
EULAR/ERA-EDTA	European League Against Rheumatism–European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association
FU	Follow up
GPA	Granulomatose met polyangiïtis
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GTI	Glucocorticoïden toxiciteitsindex
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
HR	Hazard ratio
IV	Intraveneus
LSM	Least squares mean
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MPA	Microscopische polyangiïtis
NFN	Nederlandse federatie voor Nefrologie
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
VDI	Vasculitis Damage Index
QoL	Kwaliteit van leven

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van avacopan (Tavneos®) in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, bij volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA). Avacopan is daarbij vergeleken met glucocorticoiden op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Avacopan (Tavneos®) is de eerste orale complement 5a receptor remmer welke de pro-inflammatoire effecten van C5a vermindert, zoals neutrofiel activatie, migratie en adhesie naar de ontstoken kleine bloedvaten, vasculair endothele cel reactie en permeabiliteit. Avacopan is geregistreerd in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, bij volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA). GPA en MPA zijn vormen van vasculitis. Vasculitis is een systemische auto-immuunziekte die gekenmerkt kan worden door de aanwezigheid in het serum van antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA) en ontsteking van de binnenwanden van de kleine bloedvaten, dit wordt ook wel ANCA geassocieerde vasculitis genoemd (AAV). Dit middel is beoordeeld in het kader van de parallelle procedure ZIN-CBG.

De effectiviteit van avacopan in combinatie met rituximab- of cyclofosfamideregime bij de behandeling van volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA) is ten opzichte van de standaardbehandeling (een glucocorticoiden (prednison) afbouwschema), onderzocht in één gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, dubbel-dummy, multicenter studie (ADVOCATE). Geïnccludeerde patiënten moesten een *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) hebben van >15 ml/min/1,73m² en tenminste één major of drie niet-major items of tenminste twee renale items van hematurie en proteïnurie scores op de *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS-3). Alle patiënten kregen een achtergrondbehandeling van ofwel rituximab 375 mg/m² IV eenmaal per week gedurende 4 weken ofwel cyclofosfamide (oraal of IV) gedurende ~14 weken gevolgd door azathioprine of mycofenolaat mofetil. Bij de randomisatie werd onder andere gestratificeerd op rituximab- of cyclofosfamideregime. Patiënten in beide armen konden bij een opvlamming van de ziekte worden behandeld met I.V. glucocorticoiden. Behandelaren kregen de instructie om het additioneel toedienen van glucocorticoiden zo veel mogelijk te vermijden.

Uit de resultaten van de ADVOCATE trial blijkt dat avacopan ten minste non-inferieur is aan het prednison afbouwschema op het aantal patiënten dat na 26 weken remissie behaalt, maar avacopan heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op het behalen van remissie ten opzichte van prednison (RR 1.03 95% BI: 0.90; 1.18). Statistische superioriteit wordt behaald op het aantal patiënten dat deze remissie behoudt na 52 weken (RR: 1.20 95% BI: 1.00; 1.43). 16 van de 158 patiënten (10,1%) die werden behandeld met avacopan ervaarden een relapse tijdens de studie. In de prednison-arm waren dit 33 van de 157 patiënten (21,0%). Dit resulteert in een HR van 0,46 (95% BI: 0,25; 0,84). Het effect van avacopan op het voorkomen van een relapse is ten opzichte van prednison afbouwschema waarschijnlijk klinisch relevant beter. Door behandeling met avacopan kunnen minder glucocorticoiden worden ingezet. Het cumulatieve glucocorticoiden gebruik

was 1348,9 mg in de avacopan-arm versus 3654,5 mg in de controle-arm. Dit kan met name verklaard worden door het geprotocolleerde prednison afbouwschema wat in de controle-arm werd gegeven. Dit resulteert mogelijk in minder toxiciteit veroorzaakt door glucocorticoïden. In de studie is de glucocorticoïden toxiciteit gemeten door middel van de GTI-CWS. Deze uitkomstmaat is niet gevalideerd voor vasculitis en er is geen minimaal klinisch relevant verschil (MCID) bekend. Bij andere aandoeningen wordt een MCID van 10 punten gehanteerd voor de GTI. Avacopan heeft een statistisch significant effect op de cumulatieve toxiciteit van glucocorticoïden gemeten met de GTI-CWS. Wanneer een MCID van 10 punten wordt gehanteerd zou dit effect waarschijnlijk ook klinisch relevant zijn (-16,8 punten verschil op de *least square mean* (LSM) met een 95% BI: -25,6; -8,0). Ook door de CHMP wordt dit effect als klinisch relevant beschouwd.

In de ADVOCATE studie werd de effectiviteit van avacopan vs. prednison onderzocht met als achtergrondbehandeling de standaard inductiebehandeling met rituximab- of cyclofosfamideregime en er kon bij opvlamming van de ziekteactiviteit in beide armen ongeprotocolleerd een noodbehandeling met glucocorticoïden worden ingezet. Het is daardoor moeilijk te kwantificeren wat precies de bijdrage is van avacopan op het behaalde effect. Echter was het niet-geprotocolleerde gebruik van glucocorticoïden niet verschillend tussen de behandelarmen waardoor er niet wordt verwacht dat dit grote bias op de beoordeling van de cruciale uitkomstmaten geeft. Het blijft moeilijk te kwantificeren wat precies de bijdrage van avacopan is op het gevonden effect, maar de studie lijkt een goede weergave van de praktijk.

Uit een subgroep-analyse bleek dat het effect van avacopan met name naar voren kwam in patiënten behandeld met het rituximab-regime en minder in de patiënten behandeld met het cyclofosfamide-regime. In de ADVOCATE-studie werd na de inductie behandeling met rituximab geen verdere onderhoudsbehandeling gegeven. In de Nederlandse richtlijn wordt echter geadviseerd na remissie-inductiebehandeling met rituximab een inschatting te maken van het relapse risico en daarop de keuze te baseren voor al dan niet starten van onderhoudsbehandeling met azathioprine dan wel rituximab, naast het afbouwschema met prednison. Het rituximab-regime in de studie kwam dus niet geheel overeen met de behandeling in de Nederlandse praktijk, maar het studiedesign van de ADVOCATE trial wordt gezien als de best denkbare studieopzet.

Er wordt een statistisch significant verschil op QoL aangetoond in het voordeel van avacopan, maar het is onzeker of dit effect ook klinisch relevant is. De gevonden effecten van de behandeling van avacopan op QoL zouden verklaard kunnen worden door het verminderde gebruik van glucocorticoïden wat mogelijk resulteert in minder glucocorticoïden toxiciteit. Echter vertalen deze bevindingen zich niet in de ongunstige effecten. Het is op basis van de ADVOCATE-studie namelijk onduidelijk of avacopan kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van de incidentie van ernstige ongunstige effecten (RR 0.93 95% BI: 0.73; 1.19) en het effect van avacopan op het verminderen van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (RR 0.95 95% BI: 0.59; 1.54). Het blijft daarom op basis van de ADVOCATE-studie onduidelijk wat het verlagen van de glucocorticoïden inzet voor effect heeft op de lange termijn bij deze patiënten.

De ervaring met avacopan is beperkt terwijl de ervaring met glucocorticoïden ruim is. Het verschil in toepasbaarheid van de middelen ligt met name bij de contra-indicaties van glucocorticoïden, die niet kunnen worden ingezet bij ulcus ventriculi en ulcus duodeni, acute infectieuze processen zoals virusinfecties en systemische schimmelinfecties en tropische-worminfecties. Het gebruiksgemak van avacopan en prednison is vergelijkbaar.

Avacopan (Tavneos®) in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA). Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat avacopan een meerwaarde heeft ten opzichte van glucocorticoïden.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Medische Zorg en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van avacopan (Tavneos®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 maart 2022

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van avacopan in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, bij volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam: avacopan (Tavneos®), harde capsules van 10 mg^[1]</i>
<i>Geregistreerde indicatie^[1]: avacopan in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, bij volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA).</i>
<i>Claim van de registratiehouder: Avacopan heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van glucocorticoïden bij de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve GPA of MPA</i>
<i>Doseringsadvies^[1]: De aanbevolen dosering is 30 mg avacopan tweemaal daags, in de ochtend en avond bij het eten. Het moet als volgt worden toegediend in combinatie met rituximab- of cyclofosfamidenregime:</i> <ul style="list-style-type: none">- vier weken intraveneus rituximab; of- 13 of 14 weken intraveneus of oraal cyclofosfamide gevolgd door oraal azathioprine of mycofenolaatmofetil; en- glucocorticoïden wanneer deze klinisch geïndiceerd zijn
<i>Samenstelling^[1]: Harde capsules met 10 mg avacopan</i>
<i>Werkingsmechanisme^[1]: avacopan is een selectieve antagonist van de humane complement 5a receptor (C5aR1 of CD88) en remt competitief de interactie tussen C5aR1 en het anafylatoxine C5a. De specifieke en selectieve blokkade van C5aR1 door avacopan vermindert de pro-inflammatoire effecten van C5a, zoals neutrofiel activatie, migratie en adhesie naar de ontstoken kleine bloedvaten, vasculair endothele cel reactie en permeabiliteit.</i>
<i>Bijzonderheden: avacopan is nog niet opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Avacopan wordt ook onderzocht bij de volgende indicaties: glomerulopathie, hidradenitis suppurativa, immunoglobuline A nefropathie (ziekte van Berger) en atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS)^[2]</i>

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Vasculitis is een verzamelnaam voor verschillende aandoeningen waarbij de binnenwand van de bloedvaten ontstoken raakt. De verschillende vasculitiden (meervoud van vasculitis) kunnen zowel 'primair' als 'secundair' ontstaan. In het eerste geval is geen oorzaak aan te wijzen en in het tweede geval is de vasculitis het gevolg van een andere ziekte. Wanneer de vasculitis zich door het hele lichaam verspreidt, spreekt men van systemische vasculitis^[3].

Bij een ontsteking van een bloedvat wordt het bloedvat beschadigd door het ontstekingsproces. Hierdoor kan het bloedvat gaan lekken, waardoor kleine bloedingen ontstaan. Als de ontsteking gepaard gaat met vaatvernauwing of zelfs afsluiting van het bloedvat, dan krijgt het orgaan of het weefsel dat van die bloedvoorziening afhankelijk is, onvoldoende zuurstof. Dit kan uiteindelijk leiden tot schade aan die organen en weefsels die soms niet meer te herstellen is. De gevolgen van vaatwandontsteking zijn in sommige gevallen beperkt en voorbijgaand, maar in andere gevallen uitgebreid en ernstig^[4].

Vasculitis is een systemische auto-immuunziekte die gekenmerkt kan worden door de aanwezigheid in het serum van antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA) en ontsteking van de binnenwanden van de kleine bloedvaten, dit wordt ook wel ANCA geassocieerde vasculitis genoemd (AAV). De ANCA spelen een rol in de pathogenese van vasculitis en worden ook gebruikt voor de serologische diagnose van de ziekte. AAV omvat:

- Granulomatose met polyangiïtis (GPA), voorheen ziekte van Wegener of Wegener's granulomatosis
- Microscopische polyangiïtis (MPA)
- Eosinofiele granulomatose met polyangiïtis (EGPA), voorheen Churg-Strauss syndroom

De verschillende vormen vertonen heterogeniteit met betrekking tot de ernst van ziekte, betrokken organen en prognose, maar worden op dezelfde wijze behandeld^[6].

Avacopan is geïndiceerd voor GPA en MPA. De door GPA en MPA veroorzaakte ontstekingen leiden tot sterfte (necrose) van weefsels in de achterliggende organen. Er treden dan karakteristieke ophopingen van ontstekingscellen (granulomen) op, met name in de neus en de longen. Ook de nieren worden vaak aangetast, evenals de huid, ogen en gewrichten. De ziekte kan in elk van de organen beginnen, zonder dat andere organen meedoen. Daardoor wordt de ziekte vooral in het begin vaak niet herkend^[6, 7]. GPA is een systemische multi-orgaan vasculitis gekenmerkt door granulomateuze ontstekingen. Bij MPA zijn de zeer kleine bloedvaten aangedaan. MPA is nauwelijks te onderscheiden van GPA. Een belangrijk criterium voor het onderscheid tussen MPA en GPA, is dat bij MPA de bovenste luchtwegen (zoals de neus) niet of nauwelijks zijn aangedaan. GPA komt veruit het meeste voor^[6, 7]. De onderliggende oorzaak van het ontstaan van deze ziektebeelden is nog niet volledig opgehelderd. ANCA-antistoffen spelen een rol, maar waarschijnlijk zijn er ook andere mechanismen van belang.

1.2.2 *Symptomen en ernst*

AAV kan zich in elk orgaan voordoen met zeer verschillende symptomen. Hierdoor wordt de ziekte in het begin vaak niet herkend. Zonder behandeling heeft AAV een fatale afloop door toenemende schade aan vitale organen. Met behandeling kan de ziekte redelijk onderdrukt worden, maar het is belangrijk patiënten levenslang te monitoren en, met geneesmiddelvrije tussenpozen, meestal langdurig te behandelen^[6, 7].

GPA begint vaak met algemene symptomen zoals langdurige verkoudheid, koorts, gewichtsverlies, vermoeidheid, verspringende gewrichtsklachten en algehele malaise. De meeste patiënten hebben problemen met de bovenste luchtwegen, zoals hardnekkige sinusitis (ontsteking van de bijholte), neusverstopping en neusbloedingen. De gebruikelijke behandeling helpt niet en de klachten blijven. Meestal is het een combinatie van symptomen die in een vroeg stadium de arts het vermoeden kan geven dat er sprake is van GPA of MPA. MPA manifesteert zich vooral in de nieren, longen, zenuwen, ogen en huid. In tegenstelling tot GPA, zijn bij MPA de bovenste luchtwegen niet of veel minder sterk aangedaan^[6, 7].

GPA en MPA zijn ernstige en chronische ziektes. Er is altijd een risico dat de ziekte in de loop van de jaren weer opvlamt. Farmacotherapeutische inductie behandeling wordt toegepast om de ziekte tot rust te krijgen (remissie). Hierna volgt een onderhoudsfase om een relapse te voorkomen. Als gevolg van de ziekte kan vaak blijvende schade optreden aan één of meerdere van de aangedane organen. Dit kan het dagelijks functioneren belemmeren. Vooral de nieren vormen een risicogebied

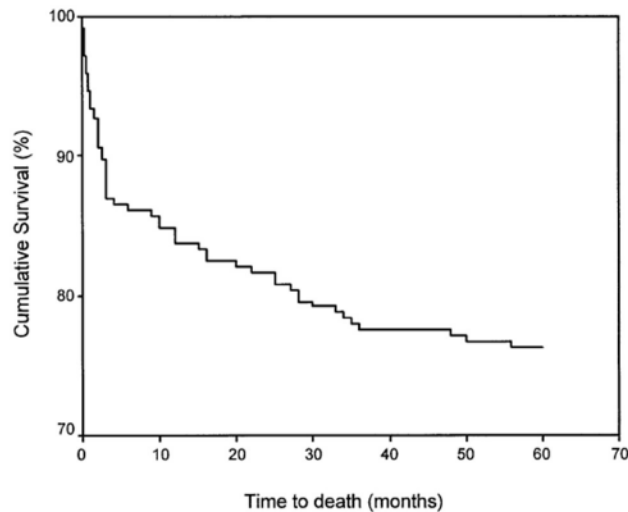
door optredende glomerulonefritis. Adequate evaluatie van mogelijke renale betrokkenheid is derhalve een belangrijk onderdeel van de diagnostiek van primaire vasculitis. Ongeveer 40% van de patiënten krijgt vroeg of laat te maken met afwijkingen aan de ogen. De meest voorkomende zijn conjunctivitis en scleritis. Een vroege diagnose en behandeling is dan ook van groot belang om de schade aan de organen zoveel mogelijk te beperken. Veel patiënten hebben ook wanneer de ziekte tot rust is gekomen last van een blijvende vermoeidheid^[6, 7].

Tabel 1: Uitingen van renale betrokkenheid ten tijde van presentatie en diagnose bij de verschillende vormen van primaire kleinevatenvasculitis^[4]

	N	Nierbetrokkenheid % (range)	Hematurie % (range)	Proteïnurie % (range)	Gestoorde nierfunctie % (range)	dialyse-afhankelijk % (range)	Hypertensie % (range)
GPA	1060	56 (18-85)	51 (26-75)	46 (21-47)	39 (26-67)	9 (5-20)	23
MPA	393	92 (74-100)	71 (50-100)	70 (61-91)	68 (55-100)	13 (9-24)	35 (34-38)

Een recente observationele studie toonde aan dat het risico op relapse meer geassocieerd is met de klinische presentatie (GPA meer dan MPA) dan met ANCA-type (MPO of PR3)^[8]. De klinische subtypering kan dus van belang zijn voor de prognose.

Wanneer GPA of MPA niet wordt behandeld zal 80% van de patiënten binnen 2 jaar overlijden. De mortaliteit is zelfs nog hoger voor patiënten met renale betrokkenheid^[9]. Behandeling heeft AAV veranderd in een chronische recidiverende aandoening met een toenemende morbiditeit en mortaliteit die verband houdt met de trage respons op standaardregimes, hoge recidiefpercentages, cyclofosfamide en steroïde toxiciteit, en accumulerende schade door littekens van de ziekte^[10]. In een retrospectieve studie van 246 nieuw gediagnosticeerde AAV patiënten in de UK die werden behandeld met de huidige standaard behandeling was de overleving na 1 en 5 jaar 82% en 76%, respectievelijk. Er zaten onder andere patiënten met GPA (n=82) en MPA (n=120) in de studie. Sterfte was geassocieerd met leeftijd ouder dan 60 jaar, ontwikkeling van eindstadium nierfalen (ESRF), initieel creatininegehalte hoger dan 2,26 mg/dL en sepsis. ESRF trad op bij 68 patiënten (28%), van wie 47% overleed. De overleving na 1 en 5 jaar voor degenen met ESRF was respectievelijk 64% en 53%. De gemiddelde overleving met ESRF was 3 jaar (95% CI, 30,2 tot 42,9 maanden), wat aanzienlijk slechter was dan voor degenen die dialyse-onafhankelijk bleven, van wie 88% in leven was na 5 jaar^[10].



Figuur 1. Kaplan-Meier van de overleving van AAV patiënten op de huidige standaard behandeling in een 5-jaars retrospectieve studie in de UK^[10]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Het is niet bekend hoe veel AAV-patiënten er momenteel in Nederland zijn. Internationale gepubliceerde studies naar de incidentie en prevalentie van AAV lieten uiteenlopende cijfers zien.^[11] In een recente Nederlandse studie is gepoogd om alle AAV-patiënten in Nederland te identificeren maar door een gebrek aan uniformiteit van het registreren van AAV-patiënten in elektronische patiëntendossiers is dat niet gelukt.^[12]

AAV komt zowel bij vrouwen en mannen in alle leeftijdscategorieën voor met de hoogste incidentie tussen 50 – 80 jaar. De incidentie varieert per land van 14 - 19 op 1.000.000. GPA is de meest voorkomende vorm in Europa is (56–77 % van alle AAV gevallen). Van de nieuwe patiënten met AAV laat 30 - 50% binnen 5 jaar na diagnose en succesvolle initiële behandeling een recidief zien^[13-15]. Orphanet schat de prevalentie van zowel GPA als MPA in Europa in op 1-9 per 100.000^[16, 17]. MPA met pediatrische aanvang (jonger dan 10 jaar) komt weinig voor^[17].

In gepubliceerde literatuur is te vinden dat de prevalentie van AAV internationaal is toegenomen, wat mogelijk te wijten is aan verbeterde diagnostisering.^[11]

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Nederlandse Richtlijn ANCA geassocieerde vasculitis^[5]

Deze richtlijn is opgesteld door de richtlijnencommissie van de Nederlandse federatie voor Nefrologie (NFN). Zij zijn van mening dat ANCA-geassocieerde vasculitis met renale betrokkenheid (mede) door een nefroloog behandeld dient te worden. De *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2012 richtlijn betreffende pauci-immuun glomerulonefritis^[18] en de *European League Against Rheumatism–European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association* (EULAR/ERA-EDTA) 2009 richtlijn betreffende ANCA-geassocieerde vasculitis^[19] hebben als basis voor deze richtlijn gediend.

ANCA-geassocieerde vasculitis kan nader getypeerd worden op 3 verschillende domeinen: stadium van ziekte, aandeel actieve ziekte en chronische schade, en kwaliteit van leven. Voor de keuze van behandeling zijn 3 ziektecategorieën van

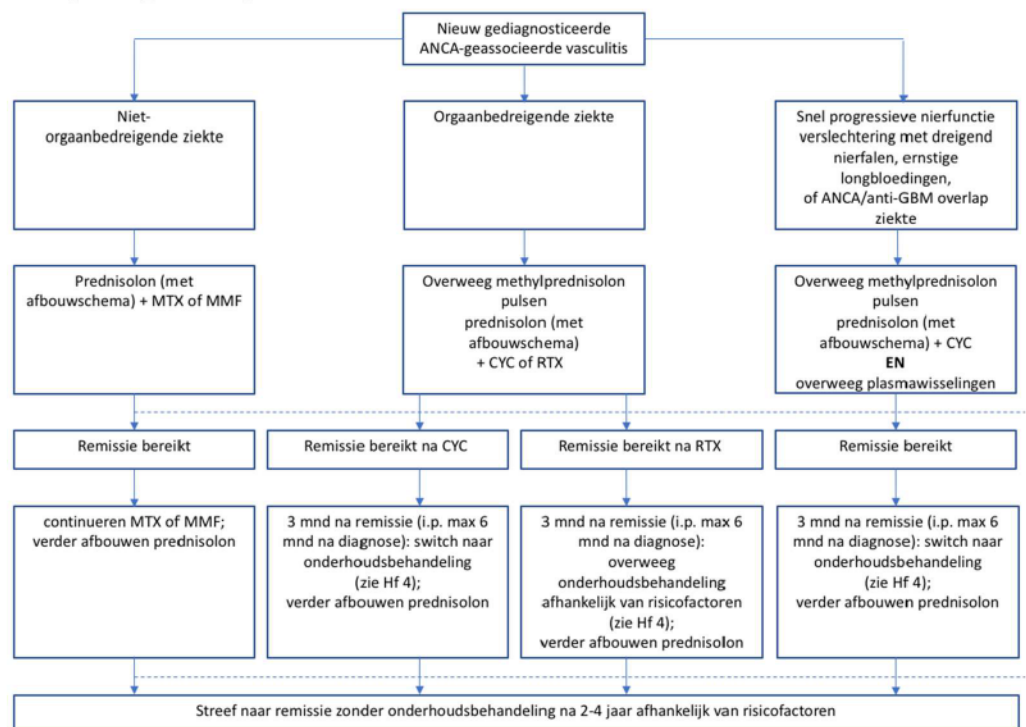
belang:

- niet-orgaanbedreigende ziekte;
- orgaanbedreigende (gegeneraliseerde) ziekte;
- levensbedreigende ziekte: AAV met snel progressieve nierfunctiever slechtering en dreigend terminaal nierfalen, ernstige longbloedingen of ANCA/anti-GBM-overlapziekte

Gegeneraliseerde en levensbedreigende ziekte worden gezien als ernstige poliangiitis.

Inductiebehandeling van nieuwe gediagnosticeerde ANCA-geassocieerde vasculitis

Bij de behandeling van AAV wordt onderscheid gemaakt tussen een remissie-inductiefase, een onderhoudsfase en een fase van intensieve follow-up. Inductiebehandeling heeft tot doel om zo snel mogelijk de ziekteactiviteit te verminderen ter voorkoming van onherstelbare schade aan organen en duurt 3–6 maanden. Het advies ten aanzien van de inductiebehandeling voor ANCA-geassocieerde vasculitis met renale betrokkenheid is om met cyclofosfamide of rituximab in combinatie met corticosteroiden te starten. De Nederlandse richtlijncommissie ziet rituximab als een gelijkwaardig alternatief voor cyclofosfamide voor de categorie orgaanbedreigende of levensbedreigende ziekte, maar niet voor de categorie snel-progressieve nierfunctiever slechtering met dreigend nierfalen dan wel ernstige longbloedingen. Er wordt in de Nederlandse richtlijn geadviseerd om de ernst van de ziektepresentatie mee te laten wegen bij de keuze voor de dosis methylprednisolon (500 of 1000 mg per gift). De richtlijn laat ruimte voor variatie in de keuze voor het prednison-afbouwschema; factoren zoals de mate van immuunsuppressie tijdens de remissie-inductiefase en het geschatte relapse risico kunnen worden meegewogen in de beslissing om prednison langzamer of juist sneller af te bouwen. Een mogelijk afbouwschema voor prednison is weergegeven in tabel 2. Toevoeging van plasmawisselingen wordt geadviseerd indien sprake is van een snel progressieve glomerulonefritis met ernstig nierfalen of ernstige longbloedingen^[5].



Figuur 2. Flowschema voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerde ANCA-geassocieerde vasculitis^[5]

Tabel 2. Mogelijk afbouwschema prednison (dosering in mg per dag) zoals vermeld in de Nederlandse richtlijn^[5], gebaseerd op de EULAR/ERA-EDTA richtlijn^[19]

Tijd na diagnose	Mg prednison per dag
1, 2 weken	60
3, 4 weken	40
5, 6 weken	30
7, 8 weken	20
9,10 weken	15
3,4 maanden	12.5
5,6 maanden	10
7-12 maanden	7.5
Vanaf 1 jaar	5

Onderhoudstherapie

Onderhoudstherapie start wanneer de patiënt in remissie is geraakt en duurt dan meestal minimaal 18 maanden. Deze behandeling heeft als doel terugval (relapse) te voorkomen en de remissie te handhaven. In de richtlijn wordt geadviseerd om op basis van de primaire klinische presentatie en risicofactoren van de betreffende patiënt de duur van onderhoudsbehandeling te bepalen. In aansluiting op de inductiebehandeling met cyclofosfamide wordt geadviseerd te starten met onderhoudstherapie bestaande uit prednison in combinatie met een ander immunosuppressivum. Azathioprine is het middel van eerste keus. In de richtlijn wordt adviseert na remissie-inductiebehandeling met rituximab een inschatting te maken van het relapse risico, en daarop de keuze te baseren voor al dan niet starten van onderhoudsbehandeling met azathioprine dan wel rituximab, naast het afbouwschema prednison^[5]. Een grote meta-analyse heeft laten zien dat langer continueren van glucocorticoïden geassocieerd is met minder relapses^[20]. Bij patiënten met *end stage renal disease* (ESRD) is de frequentie van relapses circa 60% lager, maar de frequentie van infecties bijna 2 maal hoger. Mortaliteit t.g.v. infectie is hoger in de groep met ESRD. Vanwege deze risk-benefit ratio wordt geadviseerd bij patiënten met AAV en chronische dialyse, zonder extrarenale ziekteactiviteit, de onderhoudstherapie niet routinematig te continueren. Bovendien is de kans op herstel van nierfunctie erg laag na 4 maanden.

Behandeling van een relapse

Relapse wordt gedefinieerd als toegenomen ziekteactiviteit na een periode van gedeeltelijke of volledige remissie. Er wordt gesproken van een major relapse bij hernieuwde of *de novo* major orgaanbetrokkenheid, veroorzaakt door actieve vasculitis. Er wordt gesproken van een minor relapse bij minder ernstige, hernieuwde ziekte-uitingen, veroorzaakt door actieve vasculitis. In de richtlijn staat een eerste major relapse AAV te behandelen met rituximab of cyclofosfamide. Indien de patiënt in eerste instantie behandeld is geweest met cyclofosfamide, gaat de voorkeur uit naar rituximab. Een minor relapse kan worden behandeld met (verhoging van de dosis) corticosteroiden, azathioprine of mycofenolaatmofetil, alleen of in combinatie.

Niet-orgaanbedreigende ziekte

De behandeling van AAV bestaat uit het induceren van remissie en het behouden van deze remissie. Bij niet-orgaanbedreigende ziekte bestaat de inductie fase uit oraal prednison in combinatie met methotrexaat of mycofenolaatmofetil. Wanneer inductie wordt bereikt kan 3-6 maanden na de start van de remissie inductiefase worden overgestapt op een onderhoudsbehandeling, bestaande uit verdere afbouw

van prednison en een aanhoudende behandeling van methotrexaat of mycofenolaatmofetil.

Orgaanbedreigende ziekte of levensbedreigende ziekte

De remissie inductiefase bij orgaanbedreigende ziekte of levensbedreigende ziekte bestaat uit intraveneus (IV) methylprednisolon in combinatie met rituximab of cyclofosfamide, en daarnaast een afbouwschema van prednisolon. De keuze voor rituximab of cyclofosfamide wordt door de arts op basis van de individuele patiënt gemaakt.

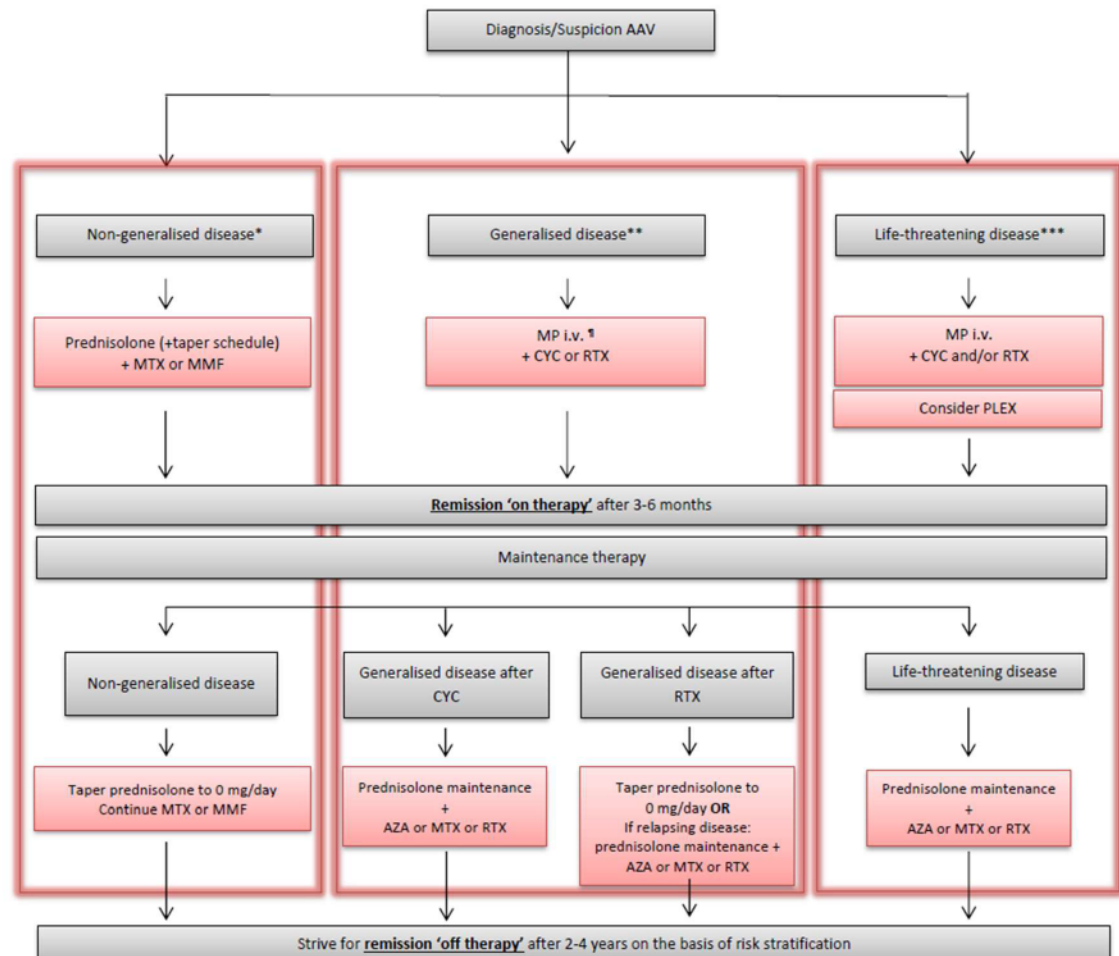
Nederlands consensus statement ANCA geassocieerde vasculitis^[21]

In dit Nederlandse consensus statement richtte een multidisciplinaire werkgroep van 98 artsen in Nederland met expertise over AAV zich op het brede spectrum van diagnose, terminologie, en immunosuppressieve en niet-immunosuppressieve behandeling. Gebaseerd op aanbevelingen van (inter-)nationale richtlijnen, zoals de NFN vasculitis richtlijn uit 2018, werd nationale consensus bereikt met behulp van een op Delphi gebaseerde methode tijdens een conferentie in combinatie met een online consensusonderzoek.

Hieruit kwamen de volgende consensus statements wat betreft de behandeling van AAV:

- Cyclofosfamide en/of rituximab zijn beide effectief bij de behandeling van een nieuw gediagnosticeerde patiënt met gegeneraliseerde ziekte.
- Bij patiënten met levensbedreigende ziekte moet plasmawisseling worden toegepast.
- Azathioprine is het meest aangewezen middel voor onderhoudstherapie, naast orale steroïden in lage doses.
- Bij AAV-patiënten die rituximab als inductietherapie kregen, kan men behandeling zonder onderhoudstherapie overwegen (d.w.z. vermindering prednisolon tot 0 mg/dag).
- De duur (2-4 jaar) van de onderhoudstherapie wordt gestratificeerd op basis van risicofactoren voor herval.

73% van de ondervraagde specialisten kon zich vinden in het behandel algoritme in figuur 2. Dit behandel algoritme komt overeen met de Nederlandse richtlijn en de EULAR/ERA-EDTA richtlijn.



Figuur 3. Behandel algoritme voor AAV uit het Nederlandse consensus statement 2020^[21]

* niet-gegeneraliseerde ziekte: verschilt van 'gegeneraliseerde ziekte' of levensbedreigende ziekte* ** geeneraliseerde ziekte: orgaanbedreigende ziekte/orgaanbetrokkenheid zoals de nieren, longen, hart en perifeer of centraal zenuwstelsel.

*** levensbedreigende ziekte: snel progressieve glomerulonephritis resulterend in end-stage renal disease (ESRD); ernstige pulmonale bloeding; dubbele anti-GBM en ANCA positiviteit

† De behandelende arts moet beslissen of behandeling met methylprednisolon i.v. nodig is. Voor patiënten met een licht progressief beloop kan orale prednisolon voldoende zijn.

AAV: ANCA-geassocieerde vasculitis; AZA: azathioprine; CYC: cyclofosfamide; i.v.: intraveneus; MMF: mycofenolaat mofetil; MP: methylprednisolon; MTX: methotrexaat; PLEX: plasma-uitwisseling; RTX: rituximab

Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 richtlijn^[22]

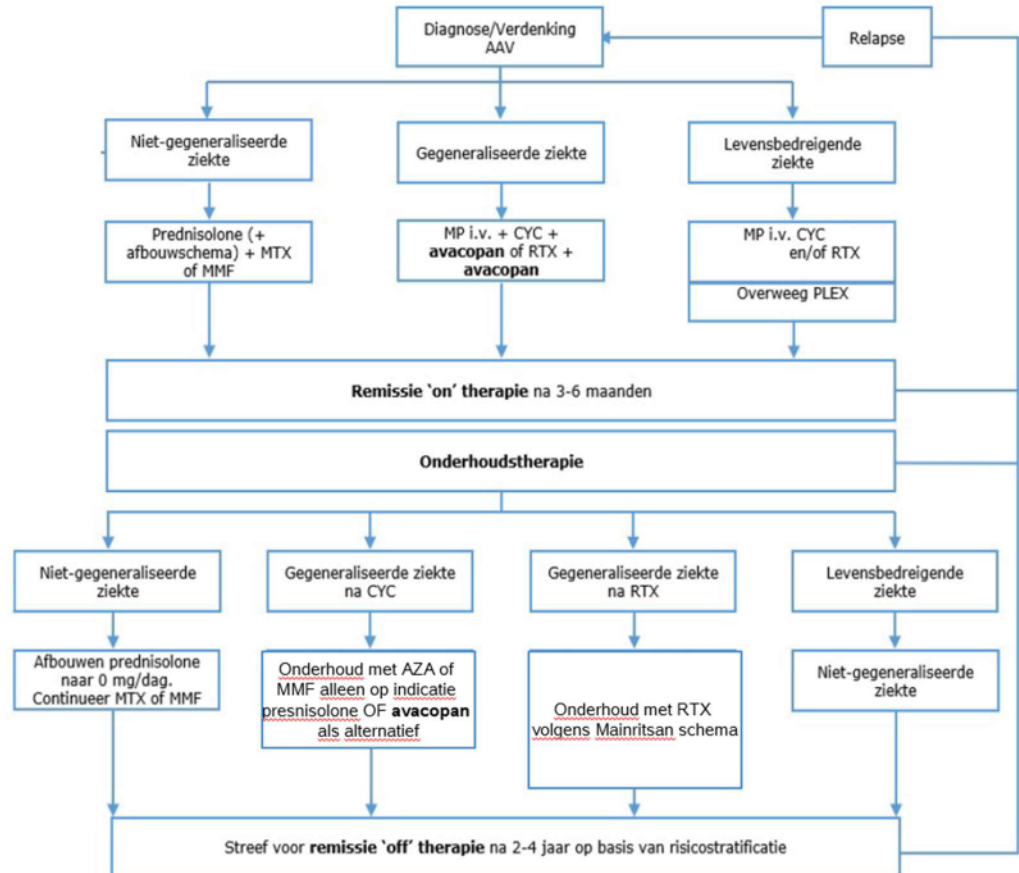
Eind 2021 verscheen de nieuwe internationale KDIGO richtlijn glomulaire ziekten. In de module over ANCA vasculitis wordt avacopan als steroïden sparend alternatief genoemd.

1.2.4.1

Voorgestelde plaats in de behandeling

De voorgestelde plaats van avacopan is als toevoeging aan een op rituximab of cyclofosfamide gebaseerde behandeling voor volwassen patiënten met ernstige, actieve GPA of MPA. De door de beroepsgroep voorgestelde plaats van avacopan in het behandelplan staat schematisch weergegeven in Figuur 4. De positionering van avacopan bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis is gebaseerd op enerzijds het werkingsmechanisme/pathofysiologie en anderzijds de bijwerkingen van glucocorticoïden. De beroepsgroep geeft daarbij aan dat patiënten met ernstige, levensbedreigende vormen van vasculitis (rechtse deel van de schema's op pagina 15 en 18) waren uitgesloten van deelname in de studies en vormen derhalve op dit

moment nog geen doelgroep voor avacopan.



Figuur 4. Aangepaste schematische weergave van de Dutch Consensus Statement^[21] richtlijn met de plaats die avacopan zou innemen.

Het gebruik van avacopan zal bij behoud van remissie voor gegeneraliseerde ziekte, 1 jaar na de start van remissie-inductietherapie worden gestopt.

* Patiënten met niet-generaliseerde ziekte worden in de basis behandeld met prednison en MTX of MMF, tenzij de behandelaar geen andere optie ziet dan avacopan voor te schrijven ter vervanging/vermindering van prednison gebruik. De patiënten groep met niet-generaliseerde ziekte komt alleen in aanmerking voor een behandeling met avacopan indien zij niet geschikt zijn voor glucocorticoiden gebruik of deze niet meer kunnen verdragen, dit betreft off-label gebruik en wordt in het dossier verder niet besproken.

MP: methylprednisolon AZA: Azathioprine, MTX: Methotrexaat, RTX: Rituximab, MMF: Mycofenolaatmofetil, PLEX: Plasmauitwisseling.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van avacopan (Tavneos®) versus een glucocorticoïden afbouwschema, beide in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, bij volwassenen met ernstige, actieve granulomatose polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA)?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Bij volwassen patiënten met ernstige, actieve granulaomatoze met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA) in combinatie met rituximab- of cyclofosfamideregime
Interventie	avacopan (Tavneos®)
Controle-interventie	Glucocorticoïden afbouwschema (prednison of equivalent)
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">-Aantal patiënten dat remissie bereikt-Aantal patiënten met relapse vasculitis-Glucocorticoïden sparend effect-Incidentie ernstige ongunstige effecten-Percentage Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Uit studies waarin het effect van rituximab en cyclofosfamide op het behalen van remissie blijkt dat een minimale follow-up van 12 maanden vereist is.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische trial (RCT) haalbaar en vereist is.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Aantal patiënten dat remissie bereikt [Cruciaal]

Het primaire behandeldoel bij vasculitis is om de ziekte zo snel mogelijk tot rust te krijgen. Remissie wordt in de Nederlandse richtlijn gedefinieerd als de afwezigheid van ziekteactiviteit en tekenen van glomerulonefritis, dat wil zeggen afwezigheid van microscopische hematurie en stabiele of verbeterde nierfunctie en proteïnurie. In tegenstelling tot de KDIGO richtlijn acht de Richtlijncommissie afwezigheid van glomerulaire hematurie geen criterium voor remissie, aangezien microscopische (glomerulaire) hematurie lang kan persisteren ondanks bereiken ziekteremissie. De Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) wordt veel gebruikt om de ziekteactiviteit vast te stellen. Deze score is gevalideerd en gebruikt als uitkomstparameter in veel trials. De BVAS score is recent verbeterd (BVAS-3) en opnieuw gevalideerd. In de BVAS-3 wordt onderscheid gemaakt tussen restschade en actieve ziekte^[5]. De Richtlijncommissie adviseert de BVAS-3-score te gebruiken om ziekteactiviteit te meten: bijvoorbeeld jaarlijks, en tussendoor bij sleutelmomenten in de behandeling, bij medicatiewijzigingen en bij mogelijke toename ziekteactiviteit. Afwezigheid van klinische ziekteactiviteit (score 0 punten) gemeten met de BVAS en succesvolle afbouw van prednison voor tenminste 4 weken is een klinisch relevant eindpunt^[9].

Aantal patiënten met relapse vasculitis [Cruciaal]

Relapse vasculitis kan worden gedefinieerd als het optreden van toegenomen ziekteactiviteit na een periode van gedeeltelijke of volledige remissie. Een relapse kan worden herkend aan een hogere BVAS score en oplopende inflammatiewaarden. Van een major relapse wordt gesproken als daarbij sprake is van een levens- of orgaanbedreiging. Voorbeelden hiervan zijn actieve glomerulonefritis, ernstige longbloedingen, een visusbedreigende retro-orbitale massa of een ernstige subglottische stenose. Het opnieuw ontstaan van (glomerulaire) hematurie na het bereiken van remissie kan duiden op een major relapse^[5]. Het voorkomen van relapses is cruciaal in de behandeling van vasculitis.

Glucocorticoïden sparend effect

Cumulatief glucocorticoïden gebruik kan voor aanzienlijke schade bij de patiënt zorgen. Het verminderen, dan wel het uitblijven van glucocorticoïden gebruik is een doel van de behandeling met avacopan. De glucocorticoïden toxiciteitsindex (GTI) is ontwikkeld om de glucocorticoïden afhankelijke schade inzichtelijk te maken en bestaat uit afzonderlijke metingen, waaronder de body mass index (BMI), glucosetolerantie, bloeddruk, lipiden, steroïd myopathie, huidtoxiciteit, neuropsychiatrische toxiciteit, en infectie. De GTI levert twee scores: de Cumulatieve verslechteringsscore (CWS) en de Aggregate Improvement Score (AIS). De GTI-CWS geeft de cumulatieve glucocorticoïd toxiciteit weer, ongeacht of deze permanent of voorbijgaand is. De GTI-CWS kan alleen toenemen of gelijk blijven in de loop van de tijd. Een lagere score wijst op een lagere glucocorticoïd toxiciteit. De GTI-AIS registreert zowel verslechtering als verbetering van glucocorticoïd toxiciteit. Nieuwe of toenemende toxiciteit levert een positieve score op en verbetering van bestaande toxiciteit levert een negatieve score op. Een lagere score wijst op een lagere glucocorticoïd toxiciteit. De GTI is een betrekkelijk nieuwe uitkomstmaat, met tot op heden slechts 3 gepubliceerde trials waarin de score wordt gebruikt^[23]. De CHMP concludeert dat het potentieel van GTI om glucocorticoïd-gerelateerde toxiciteit weer te geven in het algemeen wordt ondersteund door de literatuur die tot nu toe voor handen is^[9]. Bij andere aandoeningen wordt een MCID van 10 punten gehanteerd. De MCID van GTI in vasculitis is niet bekend.

Kwaliteit van leven [Belangrijk]

Kwaliteit van leven (QoL) is de meest relevante uitkomstmaat vanuit het perspectief van de patiënt. Hiervoor kan de SF-36-vragenlijst worden gebruikt. Er is een correlatie tussen QoL met verandering van BVAS-3-score en klinische variabelen zoals CRP, maar dit verband is zwak. Er is een sterker verband met biopsychosociale factoren, in het bijzonder vermoeidheid^[5]. Er is geen vasculitis specifieke klinische relevantiegrens bekend voor QoL.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in december 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over avacopan. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de

productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerde direct vergelijkende fase III klinische trials
2. Engelstalige artikelen

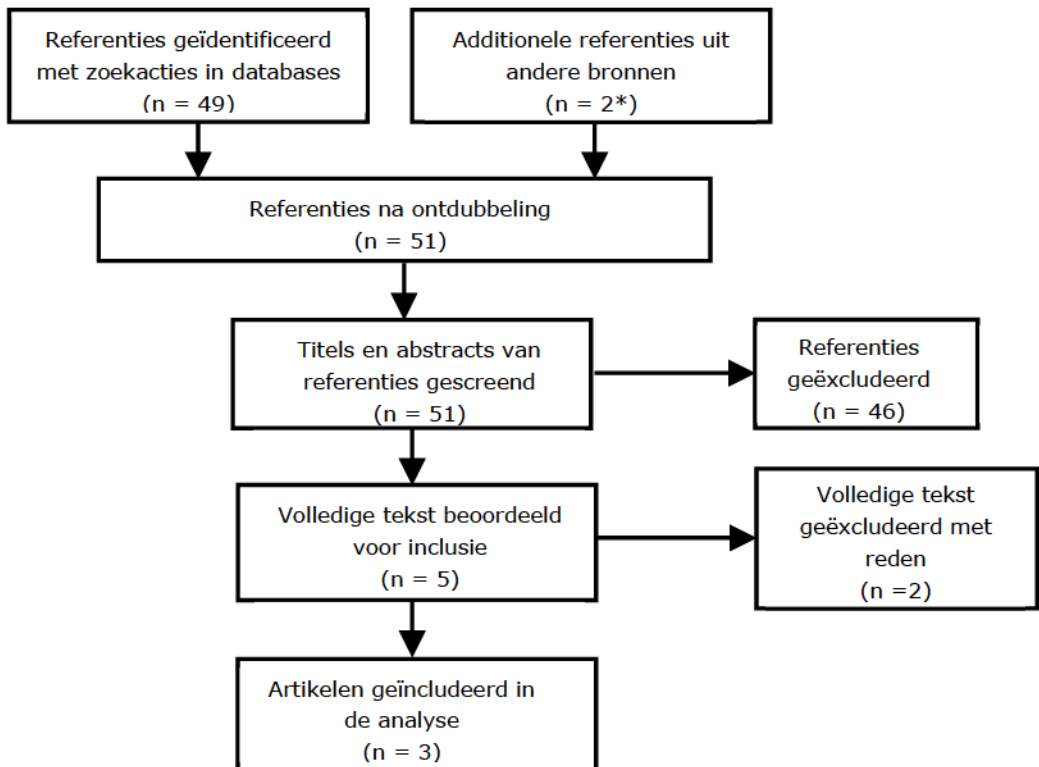
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Enkel-armige studies
3. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 3 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



* betreft de EPAR en SmPC van avacopan.

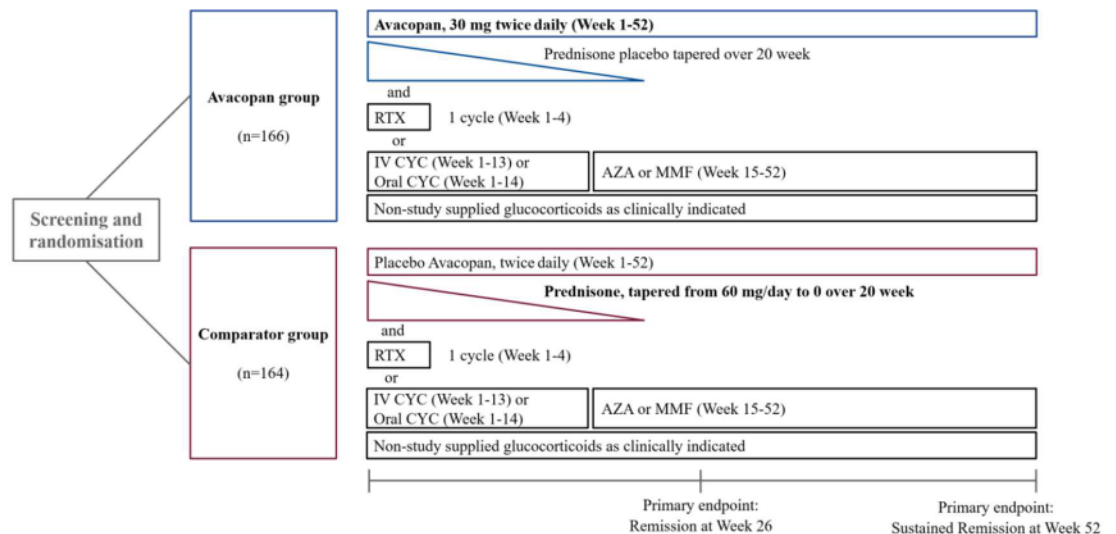
De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

De ADVOCATE trial van Jayne et al. (2021) is een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, dubbel-dummy, multicenter studie waarin de effectiviteit en veiligheid van avacopan in combinatie met rituximab- of cyclofosfamideregime, is onderzocht in patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis. Patiënten met nieuw gediagnostiseerde of relapse granulomatose met polyangiïtis (GPA) of microscopische polyangiïtis (MPA) waarvoor behandeling met rituximab of cyclofosfamide was geïndiceerd werden geïnccludeerd in de studie. Patiënten moesten een *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) hebben van >15 ml/min/1,73m² en tenminste één major of drie niet-major items of tenminste twee renale items van hematurie en proteïnurie scoren op de BVAS-3. Patiënten werden o.a. geëxcludeerd wanneer zij dialyse of plasmawisseling nodig hadden in de 12 weken voor de screening of meer dan 6 weken aaneengesloten een dagelijkse dosis orale glucocorticoiden van meer dan 10 mg prednison-equivalent nodig hadden

voorafgaand aan de screening.

Geïnccludeerde patiënten kregen na 1:1 randomisatie twee maal per dag 30 mg avacopan en prednison-placebo of een oraal afbouwschema van prednison en avacopan placebo in een double-dummy setting in combinatie met rituximab- of cyclofosfamideregime. In de prednison-arm werd met de start-dosering prednisolon begonnen (60 mg/dag of 45 mg/dag bij een gewicht lager dan 55 kg), welke werd afgebouwd volgens een vooraf gespecificeerd protocol tot 10 mg op dag 71, 5 mg op dag 99 en 1 mg op dag 141. Alle patiënten kregen een achtergrondbehandeling met de standaardbehandeling van ofwel rituximab 375 mg/m² IV eenmaal per week gedurende 4 weken ofwel cyclofosfamide (oraal of IV) gedurende ~14 weken gevolgd door azathioprine of mycofenolaat mofetil. Bij de randomisatie werd gestratificeerd op nieuwe of relapse ziekte, ANCA status (antiproteïnase-3 of antimyelo-peroxidase) en immunosuppressieve behandeling (cyclofosfamide of rituximab). Patiënten in beide armen konden bij een opvlaming van de ziekte worden behandeld met I.V. glucocorticoiden. Behandelaren kregen de instructie om het additioneel toedienen van glucocorticoiden zo veel mogelijk te vermijden. Evaluatie vond plaats na 26 en 52 weken. Het studiedesign is weergegeven in figuur 5.



Figuur 5. Studiedesign ADVOCATE-trial^[9]

Het eerste primaire eindpunt in de ADVOCATE trial was remissie op week 26, gedefinieerd als een BVAS van 0 en geen glucocorticoiden gebruik gedurende 4 weken voor week 26. Het tweede primaire eindpunt was het behouden van remissie op week 52, gedefinieerd als remissie op week 26 met daarnaast een BVAS van 0 op week 52 en geen glucocorticoiden gebruik gedurende 4 weken voor week 52. Secundaire eindpunten waren glucocorticoid-geïnduceerde toxiciteit, BVAS van 0 in week 4, verandering van QoL t.o.v. baseline, het aantal patiënten met relapse vasculitis (gedefinieerd als terugkeer van vasculitis activiteit op basis van tenminste 1 major BVAS item of tenminste 3 minor BVAS items of tenminste 1 of 2 minor BVAS items voor tenminste 2 achtereenvolgende follow-up momenten), verandering in nierfunctie t.o.v. baseline en de *Vasculitis Damage Index* (VDI). Subgroep analyses werden gedefinieerd op basis van de achtergrondtherapie, ANCA status, nieuw gediagnostiseerde vs. relapse vasculitis en GPA vs. MPA.

In totaal werden 331 patiënten gerandomiseerd waarvan 166 in de avacopan-arm en 165 in de prednison-arm. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was ~60 jaar,

en de meerderheid was van Kaukasische etniciteit. In totaal was 70% nieuw gediagnosticeerd. Ongeveer 55% had een diagnose van GPA en 45% had een diagnose van MPA, wat evenwichtig over de groepen verdeeld was. Het aandeel mannelijke patiënten was iets hoger in de avacopan-groep (59%) dan in de vergelijkingsgroep (53,7%), maar het verschil wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Rituximab werd het meest gebruikt als inductiebehandeling (65% in beide groepen). De overige patiënten kregen ofwel oraal ofwel IV-cyclofosfamide. Op baseline was het aandeel patiënten met voorafgaand gebruik van glucocorticoïden hoger in de vergelijkingsgroep vergeleken met avacopan (82,3% versus 75,3%). De urine albumine:creatine ratio was op baseline hoger in de avacopan-arm hoger dan in de prednison-arm (433 (range: 20-6461) vs. 312 (range: 11-5367)).

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Aantal patiënten dat remissie bereikt [cruciaal]

Na 26 weken hadden 120 van de 166 patiënten (72,3%) in de avacopan groep en 115 van de 164 patiënten (70,1%) in de prednison groep remissie bereikt. Dit geeft een door het Zorginstituut berekende RR van 1,03 (95% BI: 0,90; 1,18). Na 52 weken hadden 109 van de 166 patiënten (65,7%) in de avacopan groep en 90 van de 164 patiënten (54,9%) in de prednison groep de eerder behaalde remissie behouden. Dit geeft een door het Zorginstituut berekende RR van 1,20 (95% BI: 1,00; 1,43).

Gradeconclusie:

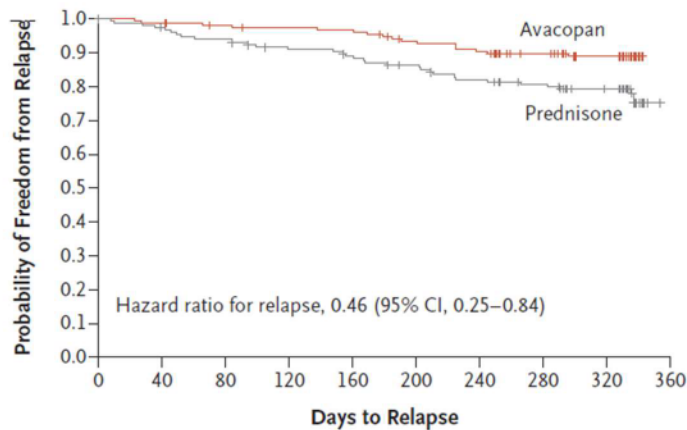
Avacopan heeft geen [bewijs van hoge kwaliteit] klinisch relevant effect op het aantal patiënten dat na 26 weken remissie behaalt ten opzichte van prednison. Avacopan resulteert weliswaar in een statistisch significant effect op het aantal patiënten dat remissie behoudt tot week 52 zonder relapse vasculitis, maar dit effect is waarschijnlijk [bewijs van redelijke kwaliteit] niet klinisch relevant.

Aantal patiënten met relapse vasculitis [cruciaal]

Relapse was in de ADVOCATE trial gedefinieerd als terugkeer van vasculitis activiteit op basis van tenminste 1 major BVAS item of tenminste 3 minor BVAS items of tenminste 1 of 2 minor BVAS items voor tenminste 2 achtereenvolgende follow-up momenten. In totaal hadden 16 (10,1%) van de 158 patiënten die remissie bereikten in de avacopan groep en 33 (21,0%) van de 157 patiënten die remissie bereikten in de prednison groep een relapse. Een post-hoc analyse genereerde een HR van 0,46 (95% BI: 0,25; 0,84) in het voordeel van avacopan.

Gradeconclusie:

Avacopan resulteert in een statistisch significant effect op het krijgen van relapse vasculitis en dit is waarschijnlijk [bewijs van redelijke kwaliteit] klinisch relevant.

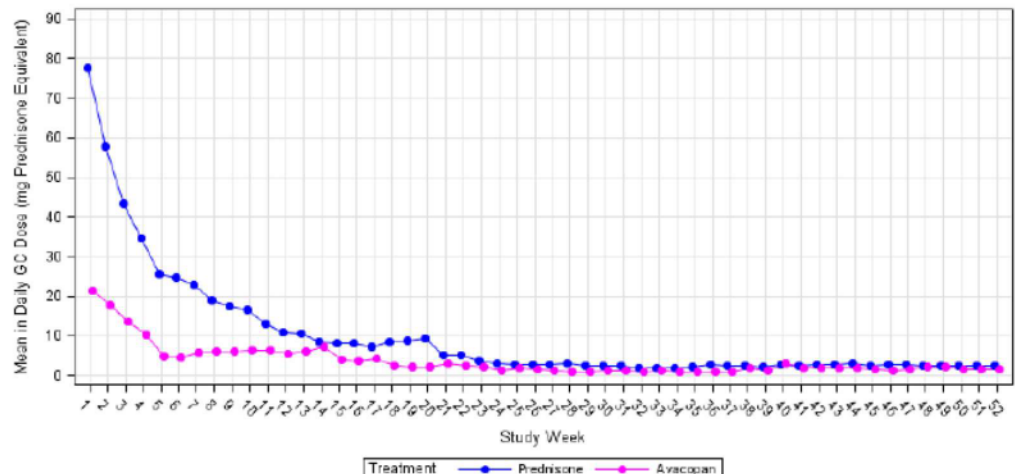


No. at Risk		0	40	80	120	160	200	240	280	320	360
Avacopan	158	153	149	146	145	133	129	115	92	0	
Prednisone	157	151	146	137	133	126	119	111	90	0	

Figuur 6. Kaplan-Meijer plot van de tijd tot relapse in de ADVOCATE trial, dit betreft een post-hoc analyse.

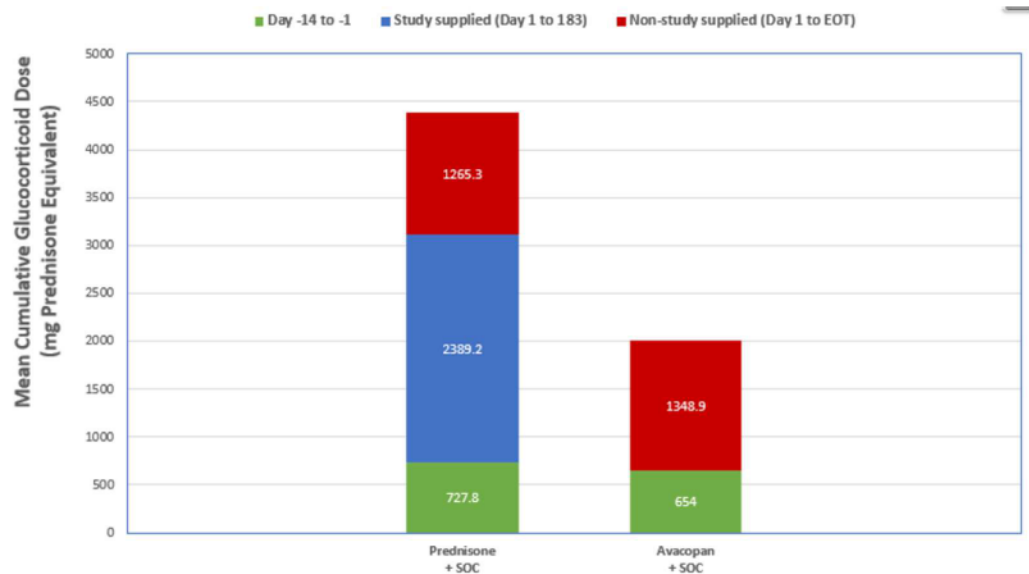
Glucocorticoïden sparend effect [cruciaal]

Het glucocorticoïden gebruik over de gehele duur van de studie is weergegeven in figuur 7. Het gebruik van glucocorticoïden was vergelijkbaar tussen de twee studie armen van het einde van week 26 tot week 52.



Figuur 7. Gemiddeld prednisone-equivalent glucocorticosteroïden dosering per patiënt per week van de ADVOCATE-trial^[9]

Het gemiddelde cumulatieve glucocorticosteroïden gebruik is weergegeven in figuur 8. Het niet-geprotocolleerde gebruik van prednisolon was vergelijkbaar in beide behandelarmen. In de avacopan arm werd cumulatief minder glucocorticosteroïden gebruikt dan in de controle-arm, 1348,9 mg vs. 3654,5 mg respectievelijk. Hieruit is te concluderen dat de benodigde doses glucocorticoïden in de avacopan arm inderdaad lager zijn dan in de prednisone-arm, maar dat er ondanks behandeling met avacopan toch nog een aanzienlijke hoeveelheid glucocorticoïden nodig was.



Figuur 8. Cumulatief gemiddeld glucocorticoïden gebruik per patiënt tijdens de behandelperiode van de ADVOCATE-trial^[9]

De gemiddelde cumulatieve toxiciteit van glucocorticoïden gemeten met de cumulatieve verslechteringsscore van de glucocorticoïden toxiciteitsindex (GTI-CWS) gaf na 13 weken een *least squares mean* (LSM) van $25,7 \pm 3,40$ in de in de avacopan-groep en $36,6 \pm 3,41$ in de controle-groep ($p=0,014$). Na 26 weken was het LSM voor avacopan en de controle $39,7 \pm 3,43$ en $56,6 \pm 3,45$ ($p=0,0002$) respectievelijk. De GTI verbeteringsscore was na 13 weken $9,9 \pm 3,45$ en $23,2 \pm 3,46$ ($p=0,003$) respectievelijk voor avacopan en de controle en na 26 weken was dit $11,2 \pm 3,48$ en $23,4 \pm 3,50$ ($p=0,008$). Een lagere score wijst op een lagere glucocorticoïd toxiciteit. Er is geen MCID bekend van de GTI-CWS bij vasculitis. Bij andere aandoeningen wordt een MCID van 10 punten gehanteerd.

Gradeconclusie:

Avacopan heeft een statistisch significant effect op de cumulatieve toxiciteit van glucocorticoïden gemeten met de GTI-CWS en dit effect is waarschijnlijk [bewijs van redelijke kwaliteit] klinisch relevant wanneer een MCID van 10 punten wordt gehanteerd.

3.3.1 Overige overwegingen

In de publicatie van Jayne et al. 2021 en door de CHMP wordt geconcludeerd dat non-inferioriteit is behaald op het eerste primaire eindpunt remissie in week 26 en dat avacopan niet statistisch superieur is aan prednison ($p=0,2387$). Voor het tweede primaire eindpunt behoud van remissie op week 52 wordt non-inferioriteit en statistische superioriteit behaald.

Studieopzet

In de ADVOCATE-studie werd na de inductie behandeling met rituximab geen verdere onderhoudsbehandeling gegeven. In de Nederlandse richtlijn wordt geadviseerd na remissie-inductiebehandeling met rituximab een inschatting te maken van het relapse risico en daarop de keuze te baseren voor al dan niet starten van onderhoudsbehandeling met azathioprine dan wel rituximab, naast het afbouwschema prednison^[5]. De inductie- en onderhoudsdoses van cyclofosfamide en azathioprine zijn wel in overeenstemming met de aanbevelingen van de richtlijn.

De behandeling in de avacopan-arm werd voortgezet tot 52 weken, terwijl prednison in de controle-arm werd afgebouwd tot stoppen in week 20. Daarnaast worden de resultaten van de studie mogelijk ook beïnvloed door het niet-geprotocolleerde gebruik van glucocorticoïden in beide armen, maar het niet-geprotocolleerde gebruik van glucocorticoïden is niet verschillend tussen de behandelarmen waardoor er niet wordt verwacht dat dit grote bias op de beoordeling van de cruciale uitkomstmaten geeft. Het blijft moeilijk te kwantificeren wat precies de bijdrage van avacopan is op het gevonden effect, maar de studie is een goede weergave van de praktijk.

Subgroep analyses behoud van remissie in week 52

Zie tabel 3 voor de subgroep analyses van de ADVOCATE-trial. Het meest opvallende is dat er geen duidelijke toegevoegde waarde van avacopan in combinatie met het cyclofosfamide-regime op het aantal patiënten dat remissie behoudt in week 52 lijkt te zijn. 55,9% van de met avacopan+cyclofosfamide-regime behandelde patiënten behield remissie ten opzichte van 52,6% van de prednison+cyclofosfamide-regime behandelde patiënten. Het effect van avacopan in de gehele patiëntenpopulatie op deze uitkomstmaat wordt dan ook getrokken door de patiënten met het rituximab regime. 71,0% van de met avacopan+rituximab-regime behandelde patiënten behield remissie ten opzichte van 56,1% van de prednison+rituximab-regime behandelde patiënten. Er is geen subgroep analyse uitgevoerd op het aantal patiënten met relapse vasculitis.

Tabel 3. Subgroep analyse behoud van remissie in week 52 van de ADVOCATE trial

	Prednison (N=164)	Avacopan (N=166)
All Patients*	90 / 164 (54.9%)	109 / 166 (65.7%)
Disease Status		
Newly diagnosed patients	66 / 114 (57.9%)	70 / 115 (60.9%)
Relapsing disease	24 / 50 (48.0%)	39 / 51 (76.5%)
ANCA Type		
Anti-proteinase 3 positive	40 / 70 (57.1%)	43 / 72 (59.7%)
Anti-myeloperoxidase positive	50 / 94 (53.2%)	66 / 94 (70.2%)
Background Treatment		
Cyclophosphamide	30 / 57 (52.6%)	33 / 59 (55.9%)
Rituximab	60 / 107 (56.1%)	76 / 107 (71.0%)
Type of ANCA-Associated Vasculitis		
Granulomatosis with polyangiitis	52 / 90 (57.8%)	56 / 91 (61.5%)
Microscopic polyangiitis	38 / 74 (51.4%)	53 / 75 (70.7%)

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven gemeten met de SF-36 gemeten vanaf baseline tot week 26 verbeterde gemiddeld 3.10 (95% BI: 1,17; 5,03) punten meer in de avacopan-arm dan in de prednison-arm. In week 52 was het verschil 2.35 (95% BI: 0,40; 4,31) punten verbetering in het voordeel van avacopan. Gemeten met de EQ-5D-5L verbeterde de QoL van baseline tot week 26 gemiddeld 3.6 (95% BI: -0,1; 7,2) meer in de avacopan arm dan in de prednison-arm. In week 52 was het verschil 5,9 (95% BI: 2,3; 9,6) punten in het voordeel van avacopan. Er is dus bij 52 weken een statistisch significant verschil in QoL aangetoond. Wanneer de SMD van de EQ-5D-5L wordt berekend komt dit uit op 0,3482 (95% BI: 0.1182; 0.5782). Ten opzichte van de default grenswaarde van een SMD groter dan 0,5 zou het gevonden effect op

QoL van avacopan ten opzichte van prednison na 52 weken mogelijk klinisch relevant kunnen zijn. Echter is het door de eerder genoemde onzekerheden die de studieopzet met zich meebrengen onzeker of dit ook te vertalen is naar de Nederlandse patiënten.

Nierfunctie

De eGFR nam in de avacopan-groep met gemiddeld $+7,3 \pm 1,0$ ml/min/1,73m² (n=119) toe ten opzichte van de baselinewaarde van gemiddeld $44,6 \pm 2,4$ (n=131). In de prednisonarm nam de eGFR gemiddeld $4,1 \pm 1,0$ ml/min/1,73m² (n=125) toe ten opzichte van de baselinewaarde van gemiddeld $45,6 \pm 2,4$ (n=134). Dit resulteerde in de studie in een statistisch significante (p=0,029) verbetering van de eGFR in de avacopan behandelde patiënten ten opzichte van de prednison behandelde patiënten ($+3.2$ ml/min/1,73m² (95% BI: 0,3; 6,1). Dit verschil is klein wanneer naar de baseline waarden wordt gekeken, concludeert ook de CHMP^[9]. De afname in de urine albumine:creatin ratio van baseline tot week 4 was hoger in de avacopan groep vergeleken met de prednison groep. In week 52 was er geen verschil meer tussen de behandelingsgroepen. Er moet worden opgemerkt dat zowel de eindpunten relapse en verandering in eGFR niet zijn vergeleken voor de gehele gerandomiseerde studiebevolking, maar alleen tussen de patiënten met aanvankelijke remissie, en verandering in eGFR alleen tussen proefpersonen die bij aanvang nierziekte hadden.

Lange termijn follow-up.

De beroepsgroep geeft aan dat het belangrijkste voordeel van avacopan wordt behaald door het vermijden van hoge dosis oraal prednison in de eerste 6 maanden van de inductiebehandeling waarbij mogelijk ook al winst behaald wordt in de verbetering van de nierfunctie. De effecten tijdens de onderhoudsbehandeling in de tweede 6 maanden van de behandeling met avacopan zijn veel minder duidelijk en vereisen meer onderzoek. De behandelduur met avacopan was 12 maanden in de ADVOCATE-studie, volgens de positionering zou avacopan na 52 weken behandeling worden gestopt. Er zijn geen gepubliceerde gegevens over de effecten van het stoppen met de behandeling na deze 52 weken voor handen. De betekenis van het glucocorticoïden sparende effect op de lange termijn is niet te bepalen uit de ADVOCATE-trial.

3.4

Ongunstige effecten

Bij toediening van glucocorticoïden is niet zo zeer sprake van bijwerkingen of complicaties, maar van aan de glucocorticoïdtherapie inherente werkingen die ongewenst zijn. De frequenties van het voorkomen van de ongunstige effecten van glucocorticoïden staan niet in de SmPC van prednison vermeld, daarom zijn alle ongunstige effecten van prednison genoemd in tabel 2.

Tabel 2: Ongunstige effecten van avacopan vergeleken met glucocorticoïden bij patiënten met in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, is geïndiceerd voor de behandeling^[24]

avacopan ^[1]	glucocorticoïden ^[24]
-------------------------	----------------------------------

meest frequent	misselijkheid (23,5%), hoofdpijn (20,5%), afgenomen aantal witte bloedcellen (18,7%), infectie bovenste luchtwegen (14,5%), diarree (15,1%), braken (15,1%) en nasopharyngitis (15,1%)	Weerstandsverlaging, maskering van waarschuwingssymptomen voor sepsis en perforaties, erythrocytose en granulocytose, lymfo- en eosinopenie, verstoord menstruatiepatroon, remming van het hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsstelsel met kans op bijnierschorsinsufficiëntie wanneer de patiënt wordt blootgesteld aan stress (trauma, operatie, infectie); ontwikkeling van het syndroom van Cushing; stemmingsveranderingen: euforie, angst, depressies; psychosen; verhoogde intracraniale druk met papiloedeem (pseudotumor cerebri), vooral bij kinderen tijdens of vlak na snelle onttrekking; slapeloosheid; oogaandoeningen; decompensatio cordis bij gepredisponeerde patiënten; hypertensie; ulcus pepticum met verhoogde kans op bloeding en (gemaskeerde!) perforatie; oesophagitis; pancreatitis; huidatrofie met grote kans op onderhuidse bloedingen ('easy bruising'); erytheem van het gelaat, acne, hirsutisme; gestoorde wondgenezing; onderdrukte huidreacties bij huidtests; allergische reacties, bijvoorbeeld urticaria; sclerodermale niercrisis
ernstig	leverfunctiestoornissen (5,4%) en longontsteking (4,8%)	

Incidentie ernstige ongunstige effecten

Er waren 70 patiënten (42,2%) in de avacopangroep en 74 patiënten (45,1%) in de controlegroep die tijdens de behandeling een ernstig ongunstig effect ervaren tijdens de behandeling (*serious adverse event, treatment-emergent*)^[9]. Dit geeft een door het Zorginstituut berekend relatief risico (RR) van 0,93 (95% BI: 0,73; 1,19). Er is niet beoordeeld of deze ongunstige effecten interventiegerelateerd waren. Ernstig ongewenste effecten (*serious adverse events, SAE*) kwamen 116 keer voor in de avacopangroep en 166 keer in de controlegroep.

Gradeconclusie:

Het is onduidelijk [bewijs van lage kwaliteit] of avacopan kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van de incidentie van ernstige ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Er waren 27 patiënten (16,3%) in de avacopangroep en 28 patiënten (17,1%) in de controlegroep die de behandeling stakten vanwege een ongunstig effect (*treatment emergent*)^[9]. Dit geeft een door het Zorginstituut berekend relatief risico (RR) van 0,95 (95% BI: 0,59; 1,54). Er is niet beoordeeld of deze ongunstige effecten interventiegerelateerd waren.

Gradeconclusie:

Het effect van avacopan op het verminderen van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker [bewijs van zeer lage kwaliteit].

3.5

Ervaring

De ervaring met avacopan en glucocorticoïden is weergegeven in tabel 3. De ervaring met avacopan is beperkt, de ervaring met glucocorticoïden is ruim.

Tabel 3: Ervaring met avacopan vergeleken met glucocorticoïden

	avacopan	glucocorticoïden
--	----------	------------------

beperkt: < 3 jaar op de markt of < X

100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)

voldoende: ≥ 3 jaar op de markt,

en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren

ruim: > 10 jaar op de markt

X

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Prednison is gecontra-indiceerd bij ulcus ventriculi en ulcus duodeni, acute infectieuze processen zoals virusinfecties en systemische schimmelinfecties en tropische-worminfecties^[24].

Specifieke groepen

Er zijn geen gegevens over het gebruik van avacopan bij zwangere vrouwen. Avacopan wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken. Avacopan is niet onderzocht bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C). Avacopan is niet onderzocht bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis met een eGFR < 15 mL/min/1,73 m², die aan de dialyse zijn, dialyse of plasmavervanging nodig hebben^[1].

Over het algemeen gebruik van corticosteroiden in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Neonati van moeders die in de zwangerschap aanzienlijke doses corticosteroiden hebben ontvangen, moeten nauwlettend worden geobserveerd met het oog op tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie. De actieve metabooliet van prednison, prednisolon, kan de spermatogenese schaden bij gebruik in hoge doseringen gedurende een langere periode. Voor prednison is voorzichtigheid geboden bij patiënten met gegeneraliseerde sclerose en bij patiënten die voorbeschikt lijken te zijn voor het krijgen van complicaties op grond van ulcus-lijden in de anamnese, latente tuberculose (recente Mantoux-omslag), psychische stoornissen in de anamnese, osteoporose, hypertensie, diabetes mellitus. Om groeiremming te voorkomen moet bij kinderen, meer nog dan bij volwassenen, moet worden gestreefd naar een alternerende dosering van prednison^[24].

Interacties

Het gebruik van sterke CYP3A4-enzyminductoren (bijv. carbamazepine, enzalutamide, mitotaan, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid) in combinatie met avacopan moet worden vermeden. Daarnaast is avacopan een zwakke remmer van CYP3A4 in vivo en kan de plasmablootstelling verhogen van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die CYP3A4-substraten zijn met een smalle therapeutische index (bijv. alfentanil, ciclosporine, dihydro-ergotamine, ergotamine, fentanyl, sirolimus en tacrolimus)^[1]. Enzyminductoren (zoals fenytoïne, barbituraten, rifampicine) kunnen de metabole klaring van corticosteroiden versnellen. De reactie op anticoagulantia van het cumarinetype wordt verminderd

voor glucocorticoïden. Glucocorticoïden geven in combinatie met diuretica een verhoogde kans op hypokaliëmie. De bloedsuikerverlagende werking van sulfonyleureumderivaten kan worden verminderd. Bij de combinatie van corticosteroïden met ulcerogene stoffen (bijvoorbeeld prostaglandinesynthetaseremmers) moet rekening worden gehouden met een additief ulcerogeen effect. Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling van glucocorticoïden met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen^[24].

Waarschuwingen en voorzorgen

Avacopan moet worden vermeden bij patiënten met tekenen van leverziekte. Behandeling met avacopan moet niet worden geïnitieerd wanneer de witte bloedcellen minder zijn dan 3500/ μ L, or neutrofielen minder dan 1500/ μ L, of lymfocyten minder dan 500/ μ L. Avacopan is niet bestudeerd in patiënten met hepatitis B of C of HIV. Longontsteking profylaxe wordt aanbevolen voor volwassen patiënten met GPA of MPA. Patiënten moeten hun arts waarschuwen als zij symptomen ontwikkelen zoals zwelling van het gezicht, de lippen of tong, beklemming van de keel, of ademhalingsmoeilijkheden. Patiënten met GPA of MPA lopen risico op hartaandoeningen zoals myocardinfarct, hart falen, en cardiale vasculitis. Immunomodulerende geneesmiddelen kunnen het risico op maligniteiten verhogen^[1]. Corticosteroïden kunnen bepaalde symptomen van een infectie maskeren en nieuwe infecties kunnen tijdens de toepassing ervan optreden. Bij bacteriële infecties moet(en), zo mogelijk, eerst de verwekker(s) worden bepaald. Hierna dient, alvorens met de toediening van glucocorticosteroïden te beginnen, de infectie te worden behandeld. Bij stress (operatie, trauma, infectie) tijdens en ook nog gedurende een half jaar na een behandeling met corticosteroïden bestaat kans op acute bijnierschorsinsufficiëntie, die een tijdelijke bescherming met hydrocortison noodzakelijk kan maken. Regelmatige oogheelkundige controle is zeer gewenst^[24].

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Avacopan is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van avacopan vergeleken met glucocorticoïden

	<i>avacopan</i>	<i>glucocorticoïden</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal prednison 1mg/kg/dag (maximaal 60 mg) gedurende 2 weken, daarna afbouwen of I.V. methylprednisolon pulsen 500-1000 mg/dag gedurende 3 dagen
Toedieningsfrequentie	2dd	oraal meestal 1dd

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van avacopan ten opzichte van een glucocorticoïden afbouwschema, in combinatie met rituximab- of cyclofosfamideregime bij de behandeling van volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA) is onderzocht in één RCT (ADVOCATE). De resultaten laten zien dat avacopan ten minste non-inferieur is aan glucocorticoïden op het aantal patiënten dat na 26 weken remissie behaalt, maar avacopan heeft geen klinisch relevant effect op het behalen van remissie ten opzichte van de standaardbehandeling (RR 1.03 95% BI:0.90; 1.18). Statistische superioriteit wordt behaald op het aantal patiënten dat remissie behoudt na 52 weken (RR: 1.20 95% BI: 1.00; 1.43). 16 van de 158 patiënten (10,1%) die werden behandeld met avacopan ervoeren een relapse tijdens de studie. In de prednison-arm waren dit 33 van de 157 patiënten (21,0%). Dit resulteert in een HR van 0,46 (95% BI: 0,25; 0,84). Het effect van avacopan op het voorkomen van een relapse ten opzichte van prednison afbouwschema is waarschijnlijk klinisch relevant. Door behandeling met avacopan kunnen minder glucocorticoïden worden ingezet. Het cumulatieve glucocorticoïden gebruik was 1348,9 mg in de avacopan-arm versus 3654,5 mg in de controle-arm. Dit kan met name verklaard worden door het geprotocolleerde prednison afbouwschema wat in de controle-arm werd gegeven. Dit resulteert mogelijk in minder toxiciteit veroorzaakt door glucocorticoïden. In de studie is de glucocorticoïden toxiciteit gemeten door middel van de GTI-CWS. Deze uitkomstmaat is niet gevalideerd voor vasculitis en er is geen MCID bekend. Bij andere aandoeningen wordt een MCID van 10 punten gehanteerd voor de GTI. Avacopan heeft een statistisch significant effect op de cumulatieve toxiciteit van glucocorticoïden gemeten met de GTI-CWS. Wanneer een MCID van 10 punten wordt gehanteerd zou dit effect waarschijnlijk ook klinisch relevant zijn (-16,8 punten verschil op de *least square mean* (LSM) met een 95% BI: -25,6; -8,0). Ook door de CHMP wordt dit effect als klinisch relevant beschouwd.

Aangezien in de ADVOCATE studie de standaard inductiebehandeling met rituximab- of cyclofosfamideregime werd ingezet als achtergrondbehandeling en er naast het geprotocolleerde glucocorticoïden afbouwschema in de controle arm er in beide behandelarmen ook nog kon worden behandeld met een nood behandeling met glucocorticoïden, is het moeilijk te kwantificeren wat precies de bijdrage is van avacopan op het behaalde effect. Echter was het niet-geprotocolleerde gebruik van glucocorticoïden niet verschillend tussen de behandelarmen waardoor er niet wordt verwacht dat dit grote bias op de beoordeling van de cruciale uitkomstmaten geeft. Het blijft moeilijk te kwantificeren wat precies de bijdrage van avacopan is op het gevonden effect, maar de studie is een goede weergave van de praktijk

Uit een subgroup-analyse bleek dat het effect van avacopan met name naar voren kwam in patiënten behandeld met het rituximab-regime en minder in de patiënten behandeld met het cyclofosfamide-regime. In de ADVOCATE-studie werd na de inductie behandeling met rituximab geen verdere onderhoudsbehandeling gegeven. In de Nederlandse richtlijn wordt echter geadviseerd na remissie-inductiebehandeling met rituximab een inschatting te maken van het relapse risico en daarop de keuze te baseren voor al dan niet starten van onderhoudsbehandeling met azathioprine dan wel rituximab, naast het afbouwschema prednison. Het rituximab-regime in de studie kwam dus niet geheel overeen met de behandeling in de Nederlandse praktijk, maar het studiedesign van de ADVOCATE trial wordt gezien

als de beste denkbare studieopzet.

Er wordt een significant verschil op QoL aangetoond in het voordeel van avacopan, maar het is onzeker of dit effect ook klinisch relevant is. De gevonden effecten van de behandeling van avacopan op QoL zou verklaard kunnen worden door het verminderde gebruik van glucocorticoïden wat mogelijk resulteert in minder glucocorticoïden toxiciteit. Echter vertalen deze bevindingen zich niet in de ongunstige effecten. Het is op basis van de ADVOCATE-studie namelijk onduidelijk of avacopan kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van de incidentie van ernstige ongunstige effecten (RR 0.93 95% BI: 0.73; 1.19) en het effect van avacopan op het verminderen van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (RR 0.95 95% BI: 0.59; 1.54). Het blijft daarom onduidelijk wat het verlagen van de glucocorticoïden inzet voor effect heeft op de lange termijn bij deze patiënten. De beroepsgroep geeft aan dat het belangrijkste voordeel van avacopan wordt behaald door het vermijden van hoge dosis oraal prednison in de eerste 6 maanden van de inductiebehandeling waarbij mogelijk ook al winst behaald wordt in de verbetering van de nierfunctie. De effecten tijdens de onderhoudsbehandeling in de tweede 6 maanden van de behandeling met avacopan zijn veel minder duidelijk en vereisen meer onderzoek.

De ervaring met avacopan is beperkt terwijl de ervaring met glucocorticoïden ruim is. Het verschil in toepasbaarheid van de middelen ligt met name bij de contra-indicaties van glucocorticoïden, die niet kunnen worden ingezet bij ulcus ventriculi en ulcus duodeni, acute infectieuze processen zoals virusinfecties en systemische schimmelinfecties en tropische-worminfecties. Het gebruiksgemak van avacopan en prednison is vergelijkbaar.

4.2

Eindconclusie

Avacopan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met ernstige actieve granulomatose met poliangiitis (GPA) of microscopische angiitis (MPA). Het Zorginstituut concludeert daarbij dat avacopan een meerwaarde heeft ten opzichte van glucocorticoïden.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

-

5.2 Nieuw advies

Avacopan kan worden overwogen bij de behandeling van volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA) bij ANCE-geassocieerde vasculitis (AAV) wanneer er sprake is van gegeneraliseerde ziekte, als inductiebehandeling in combinatie met rituximab- of cyclofosfamideregime of als onderhoudstherapie na inductiebehandeling met cyclofosfamide.

Avacopan dient bij behoud van remissie na 1 jaar na de start van de remissie-inductietherapie te worden gestopt.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in december 2021 met de volgende zoektermen:

"avacopan"[Supplementary Concept] OR "avacopan"[All Fields] OR
"avacopan"[Supplementary Concept] OR "avacopan"[All Fields] OR "ccx168"[All
Fields]

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Jayne et al. 2021 ^[23] (ADVOCATE)	RCT fase III follow-up:52 weken	N=331 Avacopan: n=166 Prednison: n=165	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 jaar • mannen en vrouwen • GPA of MPA • Positief voor antiprotinase 3 antilichamen of atimyeloperoxidase antilichamen • 80% had renale vasculitis • Zowel nieuw gediagnostiseerde als relapse patiënten 	Avacopan 30 mg 2dd plus een prednisone-matching placebo versus oral prednisone afbouwschema plus avacopan-matching placebo, beide toegevoegd aan de standaard behandeling van rituximab-regime of cyclofosfamide-regime	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinische remissie in week 26 gedefinieerd als een BVAS van 0 en geen glucocorticoïden gebruik 4 weken voorafgaand aan week 26. - Behouden remissie in week 52 gedefinieerd als remissie in week 26 én week 52 zonder relapse* <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glucocorticoïden toxiciteit gemeten met de GTI op week 26 - BVAS van 0 in week 4 - Verandering QoL tov baseline gemeten met de SF-36 en de EQ-5D-5L - Relapse, geanalyseerd als tijd tot event - Verandering nierfunctie tov baseline gemeten met de eGFR, urine albumine:creatinine ratio, urine monocyte-chemoattractant-eiwit-1:creatinine ratio en de VAS.

GTI: Glucocorticoïden Toxiciteit Index; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; SF-36: 6-Item Short Form Health Survey; EQ-5D-5L: EuroQoL Group 5-Dimensions 5-Level Questionnaire; VAS: Vasculitis Damage Index.

*Relapse was gedefinieerd als terugkeer van vasculitis activiteit op basis van tenminste 1 major BVAS item of tenminste 3 minor BVAS items of tenminste 1 of 2 minor BVAS items voor tenminste 2 achtereenvolgende follow-up momenten.

DEFINITIEF | avacopan (Tavneos®) in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, bij volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA) | 28 maart 2022

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Jayne et al. 2017 ^[25] (CLEAR)	Fase II klinische studie
Merkel et al. 2020 ^[26] (CLASSIC)	Fase II klinische studie

DEFINITIEF | avacopan (Tavneos®) in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, bij volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA) | 28 maart 2022

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2021	Samenvatting van de productkenmerken avacopan
CHMP ^[9]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) avacopan
EMA ^[24]	2018	Samenvatting van de productkenmerken prednison
Dirikgil et al. ^[21]	2021	Dutch consensus statement
NFN ^[5]	2018	Nederlandse Richtlijn ANCA geassocieerde vasculitis
KDIGO ^[18]	2012	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 richtlijn hoofdstuk betreffende pauci-immuun glomerulonefritis ^[18]
EULAR/ERA-EDTA ^[19]	2009	EULAR/ERA-EDTA 2009 richtlijn
NFN ^[5]	2018	Nederlandse Richtlijn ANCA geassocieerde vasculitis

DEFINITIEF | avacopan (Tavneos®) in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, bij volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA) | 28 maart 2022

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele*	Avacopan	Prednison
Leeftijd (Jaren) bij screening, gemiddelde ± SD	61,2 ± 14,6	60,5 ± 14,5
Geslacht, n (%)		
Man	98 (59,0)	88 (53,7)
Vrouw	68 (41,0)	76 (46,3)
BMI (kg/m ²), gemiddelde ± SD ‡	26,72 ± 6,0	26,78 ± 5,2
Ras, n (%)†		
Aziatisch	17 (10,2)	15 (9,1)
Zwart or Afrikaans-Amerikaans	3 (1,8)	2 (1,2)
Wit	138 (83,1)	140 (85,4)
Anders	8 (4,8)	6 (3,7)
Meerdere	0 (0,0)	1 (0,6)
ANCA-associated vasculitis status, n (%)		
Nieuw gediagnostiseerd	115 (69,3)	114 (69,5)
Relapse	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA status, n (%)		
Proteinase 3 positief	72 (43,4)	70 (42,7)
Myeloperoxidase positief	94 (56,6)	94 (57,3)
Type of ANCA-associated vasculitis, n (%)		
Granulomatose met polyangiitis (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Microscopische polyangiitis (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
Standard-of-care treatment, n (%)		
Rituximab	107 (64,5)	107 (65,2)
Cyclofosfamide IV	51 (30,7)	51 (31,1)
Cyclofosfamide oraal	8 (4,8)	6 (3,7)
Cyclofosfamide IV/oraal	59 (35,5)	57 (34,8)
BVAS, gemiddeld ± SD §	16,3 ± 5,87	16,2 ± 5,69
VDI, gemiddeld ± SD ¶	0,7 ± 1,54	0,7 ± 1,39
eGFR (MDRD), gemiddeld ± SD	50,7 ± 30,96	52,9 ± 32,67

Orgaan betrokkenheid, n (%)		
Renaal	134 (81,7)	134 (80,7)
Algemeen	114 (69,5)	111 (66,9)
Oor, neus en keel	69 (42,1)	75 (45,2)
Borst	71 (43,1)	71 (42,8)
Zenuwstelsel	31 (18,9)	38 (22,9)
Mucus membranen van het oog	40 (24,4)	26 (15,7)
Huid	23 (14,0)	24 (14,5)
Cardiovasculair	3 (1,8)	6 (3,6)
Abdominaal	1 (0,6)	4 (2,4)
Glucocorticoïden gebruik tijdens screeningsperiode		
Oraal/intraveneus	135 (82,3)	125 (75,3)
Intraveneus	73 (44,5)	63 (38,0)
Oraal	113 (68,9)	99 (59,6)
Totaal prednison-equivalente dosis – mg **	727,8 ± 787,8	654,0 ± 744,4
Dagelijkse prednison-equivalente dosis – mg **	52,0 ± 56,3	46,7 ± 53,2
Eerder gebruik immunosuppressiva, n (%) ^{††}		
Cyclofosfamide	2 (1,2)	4 (2,4)
Rituximab	4 (2,4)	1 (0,6)

ANCA: BMI Body-mass index; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; n: aantal patiënten; mg: milligram

* Gegevens worden getoond voor de gewijzigde intention-to-treat populatie. Plus-minuswaarden zijn gemiddelden ±SD. Percentages kunnen mogelijk niet 100 zijn vanwege afronding. ANCA staat voor antineutrofiel cytoplasmatisch antilichaam.

‡ Het ras werd door de patiënten opgegeven.

§ De Birmingham Vasculitis Activiteitscore is een samengestelde maat van tekenen en symptomen in negen orgaansystemen. De scores variëren van 0 tot 63, waarbij hogere scores wijzen op meer uitgebreide ziekteactiviteit. De Vasculitis Schade Index heeft betrekking op 11 orgaansystemen. Waarden variëren van 0 tot 64, waarbij hogere scores duiden op meer uitgebreide orgaanschade. Patiënten met een nieuwe diagnose hebben meestal een score van 0. De betrokkenheid van de organen was gebaseerd op de Birmingham Vasculitis Activiteitscore.

** De prednison-equivalente dosis omvat zowel intraveneus als oraal gebruik van glucocorticoïden.

†† Getoond zijn patiënten die immunosuppressiva gebruikten in de voorafgaande 12 maanden.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Other bias: De studieopzet van de ADVOCATE trial is het moeilijk om te kwantificeren wat precies de bijdrage van avacopan is op het gevonden effect.

ADVOCATE 2021	+	+	+	+	+	+	-
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

DEFINITIEF | avacopan (Tavneos®) in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, bij volwassenen met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA) | 28 maart 2022

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking avacopan versus glucocorticoïden bij in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, is geïndiceerd voor de behandeling: GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurig heid	Andere factoren	avacopan	prednison	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Aantal patiënten dat na 26 weken remissie behaalt gedefinieerd als BVAS score van 0 en langer dan 4 weken geen glucocorticoïden gebruik (follow-up: 26 weken)												
1	RCT	niet ernstig ^a	nvt	niet ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	120/166 (72.3%)	115/164 (70.1%)	RR: 1.03 (95% BI: 0.90; 1.18)	21 meer per 1.000 (van 70 minder tot 126 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Aantal patiënten dat remissie van week 26 behoudt tot week 52 zonder relapse vasculitis (follow-up: 52 weken)												
1	RCT	niet ernstig ^a	nvt	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	109/166 (65.7%)	90/164 (54.9%)	RR: 1.20 (95% BI: 1.00; 1.43)	110 meer per 1.000 (van 0 minder tot 236 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Aantal patiënten met major relapse vasculitis (follow-up: 52 weken)												
1	RCT	niet ernstig ^a	nvt	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	16/158 (10.1%)	33/157 (21.0%)	HR: 0,46 (95% BI: 0,25; 0,84)	107 minder per 1.000 (van 153 minder tot 30 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Gemiddelde cumulatieve toxiciteit van glucocorticoïden gemeten met de GTI-CWS, Een lagere score wijst op een lagere cumulatieve glucocorticoïd toxiciteit (follow-up: 26 weken)												
1	RCT	niet ernstig ^a	nvt	niet ernstig ^b	ernstig ^d	niet gevonden	39,8 (LSM 95%: 33,0; 46,5)	56,7 (LSM 95%: 49,8; 63,3)	LSM verschil: -16,8 (95% BI: -25,6; -8,0)	-	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

Incidentie ernstige ongunstige effecten (*serious adverse events, treatment-emergent*; follow-up: 52 weken)

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurig heid	Andere factoren	avacopan	prednison	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	RCT	niet ernstig ^a	nvt	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	70/166 (42.2%)	74/164 (45.1%)	RR 0.93 (95% BI: 0.73; 1.19)	32 minder per 1.000 (van 122 minder tot 86 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (treatment-emergent; follow-up: 52 weken)

1	RCT	niet ernstig ^a	nvt	niet ernstig ^b	zeer ernstig ^c	niet gevonden	27/166 (16.3%)	28/164 (17.1%)	RR 0.95 (95% BI: 0.59; 1.54)	9 minder per 1.000 (van 70 minder tot 92 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----	---------------------------	-----	---------------------------	---------------------------	---------------	-------------------	-------------------	--	--	--------------	----------

BI: betrouwbaarheidsinterval; nvt: niet van toepassing RCT: gerandomiseerde trial; RR: Risk ratio

Uitleg voetnoten

- a. De studieopzet, waarbij het rituximab-regime mogelijk niet overeenkomt met het regime in de Nederlandse richtlijn en het feit dat in beide armen nood-glucocorticoiden naast de geprotocolleerde behandelingen kon worden gegeven, maakt het moeilijk te beoordelen wat de precieze contributie van avacopan aan het gevonden behandelings-effect is. Daarbij lijken de gevonden effecten van avacopan in de gehele studiepopulatie met name toegeschreven te kunnen worden aan de patiënten behandeld met het rituximab-regime.
- b. Het deel van de studiepopulatie wat werd behandeld volgens het rituximab-regime is mogelijk niet optimaal behandeld geweest gezien deze na de remissie-inductiebehandeling niet verder behandeld werd met onderhoudstherapie. Dit is niet volgens de Nederlandse richtlijnen. De patiëntengroep zoals bestudeerd in ADVOCATE studie komt dus niet geheel overeen met die van de PICO. Toch wordt dit gezien als de beste denkbare studieopzet.
- c. De default grens van klinische relevantie wordt overschreden. Hierdoor is het gevonden effect onnauwkeurig.
- d. Er is geen MCID bekend van de GTI-CWS bij vasculitis. Bij andere aandoeningen wordt een MCID van 10 punten gehanteerd. Het is onzeker het gevonden effect klinisch relevant is.
- e. De default grens van klinische relevantie wordt tweezijdig overschreden, het gevonden effect is daarom zeer onnauwkeurig.

Literatuur

1. EMA. SmPC avacopan (Tavneos). 2022.
2. ClinicalTrials.gov. Avacopan. Geraadpleegd op 20 december 2021 via <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=avacopan&cntry=&state=&city=&dist=>
3. Nederland Z. Rituximab (Mabthera) bij refractaire systemische lupus erythematosusrefractaire lupus nefritisrefractair primair syndroom van Sjögrenrefractaire ANCA geassocieerde vasculitisrefractaire Immuun Thrombocytopenierefractaire Thrombotisch. 2013: pagina's. Geraadpleegd op 20 december 2021 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2013/07/29/rituximab-mabthera-bij-refractaire-systemische-lupus-erythematosusrefractaire-lupus-nefritisrefractair-primair-syndroom-van-sjogrenrefractaire-anca-geassocieerde-vasculitisrefractaire-immuun-thrombocytopenierefractaire-thrombotisch>.
4. Specialisten FM. Kleine vasten vasculitis. 2010: pagina's. Geraadpleegd op 20 december 2021 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kleine_vaten_vasculitis/vasculitis_-_korte_beschrijving.html.
5. (NFN) NFvN. Richtlijn ANCA-geassocieerde vasculitis met renale betrokkenheid. 2018.
6. Stichting V. GPA. pagina's. Geraadpleegd op 20 december 2021 via <https://www.vasculitis.nl/anca-vasculitis/gpa/>.
7. Stichting V. MPA. pagina's. Geraadpleegd op 20 december 2021 via <https://www.vasculitis.nl/anca-vasculitis/mpa/>.
8. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, Choi HK, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Tchao NK, Fervenza F, Monach PA, Specks U, Stone JH. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive and ANCA-Negative Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): Distinct Patient Subsets. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Dec;68(12):2945-2952. doi: 10.1002/art.39812. PMID: 27428559; PMCID: PMC5541999.
9. CHMP. EPAR avacopan (Tavneos). 2022.
10. A.D. Booth, M.K. Almond, A. Burns, et al. Outcome of ANCA-Associated Renal Vasculitis: A 5-Year Retrospective Study. *American Journal of Kidney Diseases* 2003; 41: 776-84.
11. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: iii42-iii50.
12. Dirikgil E, Jonker J, Tas SW, et al. Clinical Practice Audit on the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in the Netherlands. *Kidney International Reports* 2021; 6: 2671-8.
13. Erwig LP, Savage COS. ANCA-associated vasculitides: advances in pathophysiology and treatment. *The Netherlands Journal of Medicine* 2010;68(2):62-66.
14. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA* 2007;298(6):655-669.
15. Chen M, Kallenberg CGM. The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitides. *Autoimmunity Reviews* 2010;9:A293-A298.
16. Orphanet. granulomatose met polyangiïtis (GPA). 2019: pagina's. Geraadpleegd op 20 december 2021 via https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=NL&data_id=759&Disease_Disease_Search_disea

- [seGroup=GPA&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Ziekte\(n\)/ziektegroep=Granulomatose-met-polyangiitis&title=Granulomatose%20met%20polyangiitis&search=Disease_Search_Simple](#).
17. Orphanet. Microscopische polyangiitis (MPA). 2020: pagina's. Geraadpleegd op 20 december 2021 via [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=NL&data_id=753&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=MPA&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Ziekte\(n\)/ziektegroep=Microscopische-polyangiitis&title=Microscopische%20polyangiitis&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=NL&data_id=753&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=MPA&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Ziekte(n)/ziektegroep=Microscopische-polyangiitis&title=Microscopische%20polyangiitis&search=Disease_Search_Simple).
 18. (KDIGO) KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International* 2012; 2.
 19. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583-94.
 20. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug;62(8):1166-73. doi: 10.1002/acr.20176.
 21. E. Dirikgil, S.W. Tas, A. Rutgers, et al. A Dutch consensus statement on the diagnosis and treatment of ANCA-associated vasculitis. *The Netherlands Journal of Medicine* 2020; 78: 71-82
 22. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. 2021: pagina's. Geraadpleegd op via <https://kdigo.org/guidelines/gd/>.
 23. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 599-609.
 24. EMA. SmPC Prednison Apotex. 2018: pagina's. Geraadpleegd op via.
 25. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M, Szombati I, Tesař V, Segelmark M, Potarca A, Schall TJ, Bekker P; CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep;28(9):2756-2767. doi: 10.1681/ASN.2016111179. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28400446; PMCID: PMC5576933.
 26. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, Pagnoux C, Potarca A, Schall TJ, Bekker P; CLASSIC Investigators. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Nov;2(11):662-671. doi: 10.1002/acr2.11185. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33128347; PMCID: PMC7672305.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van avacopan
Tavneos® voor de indicatie ANCA-
geassocieerde vasculitis (GPA en MPA)

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 14 maart 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021004798
Volgnummer	2021040231
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris WAR-CG AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. A. Geuzinge
Afdeling Team	Sector Zorg Geneesmiddelen
Fabrikant	Vifor Pharma

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—9
2.1	Aantal patiënten—9
2.2	Substitutie—11
2.3	Kosten per patiënt per jaar—11
2.4	Aannames—13
3	Budgetimpactanalyse—15
4	Conclusie—17
5	Referenties—19

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als avacopan (Tavneos®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Avacopan (Tavneos®), in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA). GPA en MPA zijn twee vormen van antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA)-geassocieerde vasculitis (AAV).

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De Nederlandse behandelrichtlijn voor patiënten met AAV is gebaseerd op een gepubliceerd artikel uit 2020.^[1] De behandeling van AAV hangt met name af van de ernst van de ziekte, orgaanbetrokkenheid, comorbiditeiten en eventueel eerdere behandelingen. De behandeling kan worden opgedeeld in twee delen: het induceren van remissie en vervolgens het behouden van deze remissie. Verder wordt er in de behandeling onderscheid gemaakt tussen niet-gegeneraliseerde ziekte, gegeneraliseerde ziekte en levensbedreigende ziekte (**Figuur 1**).

Niet-gegeneraliseerde ziekte

De inductiebehandeling van niet-gegeneraliseerde ziekte bestaat uit prednison in combinatie met methotrexaat of mycofenolaatmofetil. Na 3 tot 6 maanden, wanneer er remissie bereikt is, kan over worden gegaan op de onderhoudsbehandeling. Deze onderhoudsbehandeling bestaat uit het afbouwen van prednison naar 0 mg en een blijvende behandeling door middel van methotrexaat of mycofenolaatmofetil. Na een periode van 2 tot 4 jaar kan er worden overwogen om de onderhoudsbehandeling stop te zetten.^[1]

Gegeneraliseerde ziekte

Voor het induceren van remissie bij gegeneraliseerde ziekte, dient intraveneuze prednison in combinatie met cyclofosfamide en/of rituximab ingezet te worden voor een periode van 3 tot 6 maanden. Vervolgens wordt aanbevolen om het gebruik van prednison afgebouwd te worden. Wanneer er geen sprake is van een sterk progressief verloop van de ziekte, kan er ook voor orale prednison gekozen worden. Voor het behoud van de remissie wordt vervolgens azathioprine aangeraden, ter aanvulling op het gebruik van methotrexaat of rituximab (wanneer de inductiebehandeling bestond uit cyclofosfamide). Wanneer er tijdens de inductiebehandeling gebruik is gemaakt van rituximab, kan worden gekozen om de prednison af te bouwen naar 0 milligram per dag. Ook bij gegeneraliseerde ziekte kan er overwogen worden om na 2 tot 4 jaar te stoppen met de onderhoudsbehandeling.^[1]

Levensbedreigende ziekte

De behandeling van levensbedreigende ziekte is gelijk aan de behandeling van gegeneraliseerde ziekte. Echter kan er in het geval van levensbedreigende ziekte overwogen worden om plasma-uitwisseling uit te voeren.^[1]

De behandeling in de praktijk

Een gepubliceerde studie naar de daadwerkelijke gebruikte behandelingen bij AAV liet zien dat van de patiënten die een inductie remissiebehandeling ondergingen, 95% glucocorticoïden kreeg. Daar bovenop kreeg 50% orale cyclofosfamide, 11% intraveneuze cyclofosfamide, 10% rituximab, 8% een combinatie van cyclofosfamide en rituximab en 17% kreeg ook plasma-uitwisseling.^[2] Ook liet het onderzoek zien dat het gebruik van rituximab over de tijd toenam, met daarmee een afname in het gebruik van orale cyclofosfamide. Voor de onderhoudsbehandeling wordt meestal voor azathioprine gekozen (68%).^[2] Wegens recente publicaties omtrent het gebruik van rituximab bij de onderhoudsbehandeling,^[3-5] wordt verwacht dat deze toepassing op dit moment hoger ligt dan in de studie is laten zien.^[2]

Figuur 1. Het huidige behandelalgoritme voor AAV



†De behandelend arts moet beslissen of intraveneuze (methyl)prednisolon noodzakelijk is. Voor patiënten met een milde progressief verloop, kan orale prednison volstaan.

AAV = ANCA-geassocieerde vasculitis; AZA = azathioprine; CYC = cyclofosfamide; MMF = mycophenolate mofetil; MP = methylprednisolon; MTX = methotrexate; PLEX = plasma-uitwisseling RTX = rituximab

Bron: Dirikgil et al. (2020)^[1]

Voorgestelde plaats in het behandelalgoritme

Avacopan zal geïnitieerd worden, in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA).^[6] Hiermee zal avacopan het gebruik van prednison gedeeltelijk vervangen.

Klinische experts geven aan dat er behoefte is aan minder gebruik van glucocorticoïden, wegens glucocorticoïdgerelateerde bijwerkingen. Aangezien er binnen de geregistreerde indicatie een kleine subgroep is waarbij glucocorticoïden niet geschikt zijn, wordt er in deze BIA onderscheid gemaakt tussen twee groepen, namelijk:

- Patiënten met gegeneraliseerde ziekte
- Patiënten waarbij glucocorticoïden niet geschikt zijn of dit niet kunnen verdragen. Dit zijn voor een deel patiënten die over het algemeen snel een relapse ervaren ondanks het gebruik van prednison. Een ander deel bestaat uit patiënten die actieve ziekte behouden ondanks het gebruik van prednison. Ook kunnen dit patiënten zijn die ernstige bijwerkingen van prednison ervaren.

Bij de tweede groep is de behoefte voor een alternatief voor glucocorticoïden het grootst.

De beroepsgroep heeft aangegeven avacopan niet in te zullen gaan zetten bij patiënten met levensbedreigende ziekte.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Er bestaan drie verschillende vormen van AAV, namelijk: 1) granulomatose met polyangiitis (GPA), ook wel de ziekte van Wegener genoemd; 2) microscopische polyangiitis (MPA); en 3) eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA), ook wel het Churg-Strauss syndroom genoemd. Avacopan is alleen geïndiceerd voor patiënten met GPA en MPA.^[6]

Het is niet bekend hoe veel AAV-patiënten er momenteel in Nederland zijn. Internationale gepubliceerde studies naar de incidentie en prevalentie van AAV lieten uiteenlopende cijfers zien.^[7] In een recente Nederlandse studie is gepoogd om alle AAV-patiënten in Nederland te identificeren maar door een gebrek aan uniformiteit van het registreren van AAV-patiënten in elektronische patiëntendossiers is dat niet gelukt.^[2] In het dbc-informatiesysteem (DIS) zijn het aantal diagnoses van bepaalde indicaties weergegeven waarvoor een DBC is geopend per jaar.^[8] Aangezien GPA en MPA onder verschillende specialismen vallen en dus ook verschillende codes hebben is het lastig om op basis van deze aantallen een precieze schatting van de prevalentie te krijgen. Er bestaat bijvoorbeeld het risico op dubbeltellingen. Ook bevatten de codes ook andere vormen van vasculitis. Echter, zowel de registratiehouder als het Zorginstituut zijn van mening dat de betreffende codes wel gebruikt kunnen worden om een schatting te maken van het aantal remissie inductiebehandelingen voor GPA en MPA.

De verschillende codes in DIS waar de behandeling van GPA en MPA onder vallen, zijn 526 van interne geneeskunde; 311, 312 van reumatologie. Het Zorginstituut kijkt hierbij naar het aantal behandelingen met biologicals (wat het gebruik van rituximab weergeeft). In Tabel 1 zijn de aantallen per code per jaar weergegeven.^[8] De codes 526 en 311 bevatten echter ook EGPA en/of polyarteritis nodosa (PAN). Er is weinig bekend over de prevalentie van PAN maar de vasculitis stichting geeft aan dat dit zeldzaam is en veel minder vaak voorkomt dan bijvoorbeeld GPA.^[9] Ook geeft de stichting aan dat regelmatig patiënten met GPA en MPA ten onrechte met PAN geassocieerd worden.^[9] De prevalentie van EGPA in Nederland is ook niet bekend. Patiënten met PAN en EGPA worden in de praktijk soms ook door middel van rituximab behandeld.^[8, 9] Het is echter erg lastig in te schatten welk aandeel van de behandelingen met rituximab in de DIS data voor patiënten met PAN en EGPA was. Op basis van de eerdergenoemde Nederlandse studie, waarin is laten zien dat 4% van de AAV patiënten EGPA had,^[2] wordt de DIS data gecorrigeerd met een factor 0,96.

Tabel 1. Aantal behandelingen met biologicals per indicatie op basis van DIS

	PAN, GPA, EGPA (code 526)	PAN, MPA (code 311)	GPA (code 312)	Totaal, gecorrigeerd*
2015	144	9	22	168
2016	245	5	33	272
2017	344	14	59	400
2018	381	6	76	444

Bron: DIS-data^[8]

*vermenigvuldigd met 0,96

Op basis van de Nederlandse publicatie is gebleken dat in 2015-2018 ongeveer 35% van de remissie inductiebehandelingen uit rituximab bestond.^[2] Kijkend naar de aantallen in Tabel 1, dan zijn er gemiddeld 321 inductiebehandelingen bestaande uit rituximab uitgevoerd in 2015-2018 $(168+272+400+444)/4=321$.^[8] Wanneer er dus wordt aangenomen dat dit 35% van alle remissie inductiebehandelingen omvatte, dan zouden er jaarlijks 917 remissie inductiebehandelingen plaats hebben gevonden in 2015-2018 $(321/0,35=917)$. Dit aantal betreft echter mogelijk ook patiënten met levensbedreigende ziekte. Het is echter lastig in de schatten om hoeveel patiënten met levensbedreigende ziekte het gaat. Het Zorginstituut heeft er daarom voor gekozen om hier geen correctie voor uit te voeren.

Stijging prevalentie

Op basis van de eerdergenoemde codes in DIS, is er een stijging te zien in het aantal patiënten per jaar.^[8] In gepubliceerde literatuur is te vinden dat de prevalentie van AAV internationaal is toegenomen, wat mogelijk veroorzaakt is door verbeterde diagnostisering.^[7] In Tabel 2 is de stijging van het aantal patiënten met AAV per code in DIS weergegeven. De gemiddelde stijging was per jaar 5,3% $((4200/3411)^{(1/4)})$. Vanwege deze stijging in prevalentie, vindt het Zorginstituut het aannemelijk dat ook het aantal remissie inductiebehandelingen per jaar stijgt. Om deze reden wordt de jaarlijkse procentuele prevalentiestijging toegepast op het berekende aantal remissie inductiebehandelingen. Hierbij is aangenomen dat het berekende aantal van 917 inductiebehandelingen correspondeert met het jaar 2017 en dat het jaar 2022 correspondeert met jaar 1 van deze BIA. Hiermee ziet de berekening voor het aantal inductiebehandelingen in jaar 1 er als volgt uit: $917 * 1,053^5$ (waarbij 5 staat voor 2022-2017=5 jaar).

Tabel 2. Aantal patiënten per indicatie op basis van DIS

	PAN, GPA, EGPA (code 526)	PAN, MPA (code 311)	GPA (code 312)	Totaal	Procentueel verschil per jaar
2015	2888	125	398	3411	-
2016	3271	130	449	3850	113%
2017	3425	132	498	4055	105%
2018	3425	125	488	4097	101%
2019	3484	121	495	4200	103%

Bron: DIS-data^[8]

Aangezien hier alleen naar de procentuele stijging is gekeken, is hier geen correctie voor het aantal patiënten met EGPA uitgevoerd.

Aantal patiënten dat niet geschikt is voor glucocorticoiden

De registratiehouder verwacht dat er in jaar 1 in totaal 20 patiënten zijn die niet geschikt zijn voor glucocorticoiden en dat dit aantal zal oplopen tot 40 patiënten in jaar 3. Deze patiënten zullen langdurig gebruik maken van avacopan. De registratiehouder heeft aangegeven dat er momenteel al 8 patiënten langdurig gebruik maken van avacopan in een named patiënt programma.

Marktpenetratie

De beroepsgroep heeft aangegeven een hoge marktpenetratie te verwachten, oplopend tot 75% in het derde jaar. Een eerder geconsulteerde arts heeft echter aangegeven te verwachten dat avacopan in eerste instantie voornamelijk in academische centra en AAV expertise centra voorgeschreven zal worden. Het Zorginstituut verwacht op basis hiervan dat de marktpenetratie in jaar 1 15% zal zijn, wat oploopt naar 45% in jaar 3 voor de patiënten die avacopan als remissie

inductiebehandeling krijgen. Voor patiënten die niet geschikt zijn voor glucocorticoïden, wordt een marktpenetratie van 100% aangehouden.

Tabel 3. Geschatte aantal behandelingen bij patiënten met GPA en MPA die jaarlijks in aanmerking komen voor behandeling met avacopan

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Patiënten met gegeneraliseerde			
Aantal remissie inductiebehandelingen	1254 (917* (1,053^5))	1321 (917* (1,053^6))	1391 (917* (1,053^7))
Marktpenetratie avacopan	15%	30%	45%
Incidente inductiebehandelingen avacopan	188	396	626
Prevalente inductiebehandelingen avacopan*	-	188	396
Aantal behandelingen bestaande uit avacopan	188	584	1022
Patiënten niet geschikt voor glucocorticoïden			
Aantal patiënten	20	30	40
Marktpenetratie	100%	100%	100%
Incidente inductiebehandelingen avacopan	12	10	10
Prevalente inductiebehandelingen avacopan	8	20	30
Aantal patiënten dat gebruik zal maken van avacopan	20	30	40
Totaal aantal behandelingen met avacopan	208	614	1062

*Er wordt aangenomen dat nieuwe behandelingen gemiddeld halverwege het jaar starten, waardoor de behandeling door loopt in het volgende jaar

Indicatieverbreding

Op dit moment worden er twee fase 2 studies uitgevoerd naar de effectiviteit van avacopan bij patiënten met hidradenitis suppurativa en patiënten met C3 Glomerulopathie. De registratiehouder geeft aan dat voor beide indicaties overwogen wordt om een fase 3 studie op te zetten.

Off-label gebruik

Het Zorginstituut sluit niet uit dat er ook bij andere vormen van vasculitis dan GPA en MPA behoefte is aan het gebruik van avacopan.

2.2 Substitutie

Avacopan substitueert (gedeeltelijk) het gebruik van prednison. Prednison kan zowel oraal als intraveneus worden toegediend. In deze BIA wordt aangenomen dat het gebruik van cyclofosfamide en rituximab niet afhankelijk is van het gebruik van avacopan of prednison. Om deze reden worden kosten van cyclofosfamide en rituximab buiten beschouwing gelaten in deze BIA.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Kosten avacopan

Avacopan wordt geleverd in capsules van 10 milligram. De apotheekinkoopprijs (AIP) zal €32 per capsule bedragen. Patiënten dienen tweemaal daags drie capsules in te nemen.^[6] In de SmPC wordt geen specifieke behandelduur voor avacopan

aanbevolen.^[6] Tijdens de ADVOCATE studie werden patiënten gedurende de hele studieperiode van 52 weken behandeld met avacopan en het is onduidelijk of/hoe patiënten na deze 52 weken gestopt zijn met avacopan. De registratiehouder geeft aan dat de behandelduur in ieder geval een jaar dient te zijn, waarna de arts kan overwegen om de behandeling te continueren of te stoppen. In deze BIA wordt uitgegaan van een behandelduur van 52 weken maar het is dus nog onzeker hoeveel weken dit in de praktijk zal zijn.

De totale behandelkosten van avacopan per patiënt per jaar bedragen €70.080 (2*3*365*€32). In deze BIA wordt rekening gehouden met een therapietrouw van 86,4% van avacopan wat gebaseerd is op de ADVOCATE studie.^[10] Hiermee komen de totale behandelkosten van avacopan per patiënt per jaar uit op €60.549.

Kosten prednison

Avacopan substitueert gedeeltelijk het gebruik van prednison. In de ADVOCATE trial is laten zien dat het totale gebruik van prednison lager was in de avacopangroep dan in de controlegroep.^[10] In deze BIA wordt aangenomen dat het gebruik van prednison tijdens de trial overeenkomt met de klinische praktijk in Nederland. In tabel 4 staat het gebruik van orale/intraveneuze prednison in beide behandelgroepen tijdens de ADVOCATE studie weergegeven met bijbehorende kosten. De AIP van orale prednison is €0,05 per tablet van 5 mg. Intraveneuze prednison wordt doorgaans in de vorm van methylprednison en in een hoge dosering (500-1000 mg) toegediend.^[11, 10] De AIP van intraveneuze prednison is €15,87 per 500 mg.

In Tabel 4 is te zien dat het verschil in prednisonkosten per jaar tussen de twee groepen €-18,69 is. Vanwege de jaarlijkse kosten per patiënt van €66.226 voor avacopan, zijn de jaarlijkse substitutiekosten van prednison verwaarloosbaar. Om deze reden worden de kosten van prednison dan ook niet meegenomen in de budgetimpact.

Tabel 4. Percentage gebruikers, totale hoeveelheid en kosten van prednison tijdens de ADVOCATE studie

	Avacopangroep	Controlegroep	Vershil in kosten
Prednison, volgens studieprotocol (oraal) totale hoeveelheid kosten per persoon*	n.v.t. n.v.t.	2389,2 mg €21,74	€-21,74
Extra prednison (oraal) totale hoeveelheid kosten per persoon*	868,1 mg €7,90	885,8 mg €8,06	€-0,16
Extra prednison (intraveneus) totale hoeveelheid kosten per persoon*	480,8 mg €15,26	379,5 mg €12,05	€3,22
Totale kosten prednison	€23,16	€41,85	€-18,69

Bron: ADVOCATE studie^[10]

De ADVOCATE studie duurde 52 weken. De weergegeven percentages en hoeveelheid gaan dus over de periode van 52 weken.

*de totale dosering vermenigvuldigd met de prijs en het percentage gebruikers

Aangezien avacopan geen gebruik van rituximab en cyclofosfamide substitueert, zijn er geen kosten voor het gebruik van rituximab en cyclofosfamide doorgerekend.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er is aangenomen dat het aantal patiënten met AAV elk jaar met 5,3% toeneemt.
- Er is aangenomen dat de marktpenetratie van avacopan bij remissie inductiebehandelingen bij patiënten met gegeneraliseerde ziekte 15%, 30% en 45% is in respectievelijk jaar 1, jaar 2 en jaar 3.
- Alle behandelingen starten gemiddeld halverwege het jaar.
- Remissie inductiebehandelingen bij patiënten met gegeneraliseerde ziekte starten duren gemiddeld 52 weken.
- Bij patiënten die niet geschikt zijn voor gebruik van glucocorticoïden is de behandelduur levenslang.
- In jaar 1 zijn er 20 patiënten die niet geschikt zijn voor glucocorticoïden en avacopan zullen gebruiken. Dit aantal neemt toe tot 40 patiënten in jaar 3.
- De therapietrouw is gelijk aan wat er in de ADVOCATE studie waargenomen is.
- Wegens de lage totale kosten van prednison per patiënt per jaar, wordt dit niet meegerekend in de budgetimpact.
- Er wordt aangenomen dat patiënten één keer een behandeling met avacopan zullen hebben.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer avacopan aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie ANCA-geassocieerde vasculitis (GPA en MPA). In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Ook zijn de kosten van prednison buiten beschouwing gelaten. In jaar 1 zullen de totale kosten van avacopan naar verwachting €6,5 miljoen zijn. In jaar 3 zullen deze kosten toenemen naar €33,1 miljoen vanwege een hogere marktpenetratie.

Tabel 5. Raming van de totale kosten van de toevoeging van avacopan aan het behandelarsenaal voor ANCA vasculitis (GPA en MPA)

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Patiënten met gegeneraliseerde			
Incidente inductiebehandelingen avacopan	€5.691.617	€11.988.726	€18.951.875
Prevalente inductiebehandelingen avacopan*	-	€5.691.617	€11.988.726
Patiënten niet geschikt voor glucocorticoïden			
Incidente inductiebehandelingen avacopan	€363.295	€302.746	€302.746
Prevalente inductiebehandelingen avacopan*	€484.393	€1.210.982	€1.816.474
Totale budgetimpact	€6.539.305	€19.194.071	€33.059.820

*Er wordt aangenomen dat nieuwe behandelingen gemiddeld halverwege het jaar starten, waardoor de behandeling door loopt in het volgende jaar

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er in het derde jaar, rekening houdend met een marktpenetratie van 45%, 626 patiënten een behandeling met avacopan starten (met een duur van 52 weken). In dit jaar zijn er naar verwachting nog eens 40 patiënten die avacopan langdurig gebruiken. Opname op lijst 1B van het GVS van avacopan (Tavneos®) bij ANCA vasculitis (GPA en MPA) zal gepaard gaan met meerkosten/besparingen ten laste van het farmaciebudget van €33,1 miljoen in het derde jaar. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal remissie inductiebehandelingen, de marktpenetratie en de behandelduur van avacopan.

5 Referenties

1. Dirikgil E, Tas SW, Rutgers A, et al. A Dutch consensus statement on the diagnosis and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Neth J Med* 2020; 78: 71-82.
2. Dirikgil E, Jonker J, Tas SW, et al. Clinical Practice Audit on the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in the Netherlands. *Kidney International Reports* 2021; 6: 2671-8.
3. Charles P, Perrodeau E, Samson M, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020; 173: 179-87.
4. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1143-9.
5. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771-80.
6. EMA. Draft SmPC avacopan. 2021.
7. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: iii42-iii50.
8. Nederlandse Zorgautoriteit. Open DIS data. 2021. Geraadpleegd op 8 oktober 2021 via <https://www.opendisdata.nl/>.
9. Vasculitis Stichting. PAN. 2021. Geraadpleegd op 12 oktober 2021 via <https://www.vasculitis.nl/overige-vasculitiden/pan/>.
10. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 599-609.
11. Remmelts HHF, van Dam B and Douma CE. ANCA-geassocieerde vasculitis met renale betrokkenheid. 2018. Geraadpleegd op 18 oktober 2021 via <https://www.nefro.nl/richtlijnen/anca-geassocieerde-vasculitis>.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor avacopan (Tavneos®) bij de behandeling van ANCA- geassocieerde vasculitis (GPA en MPA)

Onderdeel van de herbeoordeling voor plaatsing in het
geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 13 februari 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021004798
Volgnummer	2021046243
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris WAR-CG AWaal @zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. H.A. Geuzinge
Afdeling	Sector Zorg,
Registratiehouder	Vifor Pharma

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3	Epidemiologie—12
1.4	Onderzoeksvraag—12
2	Methoden—13
2.1	Patiëntenpopulatie—13
2.2	Interventie—14
2.3	Vergelijkende behandeling—14
2.4	Klinische uitkomsten—15
2.5	Tijdshorizon—17
2.6	Analysetechniek—17
2.7	Economisch model—17
2.7.1	Modelstructuur en gezondheidstoestanden—17
2.7.2	Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—20
2.7.3	Perspectief—20
2.7.4	Discontering—20
2.8	Inputgegevens—21
2.8.1	Transitiekansen—21
2.8.2	Utiliteiten—28
2.8.3	Kosten—29
2.8.4	Modelaannames—36
2.9	Validatie—37
2.9.1	Validatie van het conceptuele model—37
2.9.2	Validatie van de input data—37
2.9.3	Technische validatie—37
2.9.4	Output validatie—37
2.10	Gevoeligheids- en scenarioanalyses—39
2.10.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—39
2.10.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—39
2.10.3	Scenarioanalyses—40
2.10.4	Value Of Information (VOI) analyse—41
2.11	Literatuurstudie—42
3	Resultaten farmaco-economische evaluatie—47
3.1	Ziekte last—47
3.2	Incrementele en totale effecten—47
3.3	Incrementele en totale kosten—48
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—48
3.5	Gevoeligheidsanalyses—49
3.5.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—49
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—49
3.5.3	Scenarioanalyses—50
3.5.4	Value Of Information (VOI) analyse—56
4	Discussie en Conclusies—57

- 5 Literatuur—59**
- 6 Bijlage I—63**
- 7 Bijlage II: kosten van bijwerking en ziekenhuisopnames in scenarioanalyse—69**

Samenvatting

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van avacopan (Tavneos®) in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast. In de periode december 2021 tot maart 2022 heeft het Zorginstituut avacopan beoordeeld. Het Zorginstituut heeft destijds geconcludeerd dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit was en niet bruikbaar voor besluitvorming. In dit rapport wordt de herbeoordeling van de farmaco-economische analyse van avacopan vastgesteld.

Avacopan (Tavneos®) is geïndiceerd voor volwassen patiënten met ernstige, actieve ANCA-geassocieerde vasculitis (GPA en MPA). Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd.

Economische Evaluatie

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van 60 weken zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 40 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is avacopan vergeleken met prednison, als toevoeging aan rituximab en cyclofosfamide.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren. De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 12,31 QALYs per patiënt door inzet van avacopan. Bij prednison zijn dit 12,20 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 0,11 QALYs per patiënt ten opzichte van prednison. Voor wat betreft de levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 17,05 door inzet van avacopan, en 16,94 levensjaren bij prednison. In totaal worden er op basis van de berekeningen van de registratiehouder dus 0,13 levensjaren gewonnen door inzet van avacopan ten opzichte van prednison.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €514.932 voor avacopan en €475.642 voor prednison. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €38.223.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €374.578 per gewonnen levensjaar en van €365.614 per gewonnen QALY ten opzichte van prednison. De hoogte van de ICERs wordt met name gedreven door de

beperkte gezondheidswinst.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie in de kans op remissie bij 26 weken van zowel avacopan als prednison, de kans op een relapse bij prednison, de compliance rate van avacopan en de hazard ratio voor eindstadium nierfalen.

Uit de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder, kwam een ICER van €351.836 per gewonnen QALY naar voren. Deze analyse liet daarnaast zien dat de kans dat avacopan kosteneffectief is ten opzichte van prednison bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY ongeveer 6% is. Bovendien bleek dat er een kans van 19% is dat er geen gezondheidswinst optreedt door inzet van avacopan terwijl dit wel gepaard gaat met extra kosten.

De subgroepanalyses laten grote verschillen zien voor de verschillende ziektekenmerken. Zo is de ICER €390.349 bij nieuw gediagnosticeerde patiënten en €127.900 bij patiënten die een relapse hebben. Bij patiënten met MPA is de ICER €142.100 en bij patiënten met GPA bedraagt de ICER €478.875. Ook het type antilichamen heeft een grote invloed op de ICER: bij patiënten met PR3+ antilichamen is de ICER een stuk hoger dan bij patiënten met MPO+ antilichamen. (€474.583 versus €113.311)

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden in deze samenvatting genoemd. De overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- De registratiehouder neemt aan dat de eGFR bij een relapse met 10 eenheden afneemt. Het Zorginstituut merkt echter op dat uit aangeleverde gegevens van de ADVOCATE blijkt dat de eGFR met maximaal 3 eenheden afnam. Het Zorginstituut gaat daarom niet akkoord met de aanname van een afname van 10 eenheden. Wanneer dit wordt aangepast in het model, stijgt de ICER naar €555.856 per gewonnen QALY.
- De registratiehouder neemt in het model aan dat avacopan een effect heeft op de sterfte. Op basis van de klinische registratiestudie kan echter niet met zekerheid worden geconcludeerd dat dit het geval is. Er is dus veel onzekerheid hierover.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens het Zorginstituut niet transparant op de volgende aspecten:

- De registratiehouder heeft niet duidelijk gemaakt waar de gebruikte gegevens van de bijwerkingen terug zijn te vinden. Hierdoor kan het Zorginstituut niet verifiëren of de juiste gegevens gebruikt zijn. Daarnaast kan het Zorginstituut hierdoor ook niet verifiëren of de disutiliteiten ten gevolge van de bijwerkingen levenslang of voor een kortere periode gemodelleerd hadden moeten worden. Het is namelijk niet duidelijk om wat voor specifieke bijwerkingen het gaat.

- Er ontbreken een paar belangrijke variabelen in de gevoeligheidsanalyses. Hierdoor is de onzekerheid op dit moment onderschat.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de gerapporteerde ICER van de registratiehouder te gunstig is. Het aangeleverde farmaco-economische model is echter van voldoende methodologische kwaliteit om een alternatieve ICER(-range) mee te berekenen. Daarmee kunnen de resultaten alsnog gebruikt worden bij de besluitvorming.

Bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY is avacopan niet kosteneffectief ten opzichte van prednison. Het Zorginstituut hanteert een ICER range van €365.614 tot €555.856 per gewonnen QALY. Op basis van deze ICER range zou de prijs van avacopan met ongeveer 75% tot 80% moeten dalen om onder de referentiewaarde te vallen. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen die vermeld staan in het rapport.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 februari 2023

Afkortingen

AAV	ANCA-geassocieerde vasculitis
ANCA	Anti Neutrofiële Cytoplasmatische Antilichamen
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
DBC	Diagnose-behandelcombinatie
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EVPI	Expected value of perfect information
GC	Glucocorticoiden
GPA	Granulomatose met Polyangiitis
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
MPA	Microscopische PolyAngiitis
MPO	Antimyeloperoxidase positieve
PR3	Antiproteïnase 3 positief
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van avacopan (Tavneos®) voor de indicatie ernstige actieve ANCA-geassocieerde vasculitis (GPA en MPA). Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd. In de periode december 2021 tot maart 2022 heeft het Zorginstituut avacopan beoordeeld. Het Zorginstituut heeft destijds geconcludeerd dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit was en niet bruikbaar voor besluitvorming. In dit rapport wordt de herbeoordeling van de farmaco-economische analyse van avacopan vastgesteld.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor avacopan. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: avacopan, in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA).

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV) is een auto-immuunziekte en wordt gekenmerkt door ontstekingen van de kleine bloedvaten. Het ontstaat doordat het lichaam ANCA antilichamen aanmaakt (leukocyte proteinase 3 (PR3) of myeloperoxidase (MPO)).^[1] De precieze oorzaak hiervan is onbekend. Doordat de bloedvaten ontstoken raken, raken deze beschadigd en kunnen afgesloten raken. Hierdoor ontstaat er schade aan de weefsels en organen waar deze bloedvaten lopen. Vaak betreft dit de nieren en de bovenste en onderste luchtwegen.^[1] Er bestaan drie vormen van AAV, namelijk:

- Actieve granulomatose met polyangiitis (GPA);
- Microscopische polyangiitis (MPA)
- Eosinofiele Granulomatose met Polyangiitis (EGPA)

EGPA is de meest zeldzame vorm van AAV en de pathogenese devieert aantoonbaar van GPA en MPA.^[1] EGPA valt dan ook buiten de geregistreerde indicatie van

avacopan.

Wanneer er sprake is van een toegenomen ziekteactiviteit, wordt er gesproken van een relapse. Bij afwezigheid van ziekteactiviteit, wordt er gesproken van remissie. De precieze definities van relapse en remissie worden besproken in paragraaf 2.4 van dit rapport.

1.3 Epidemiologie

AAV is een zeldzame ziekte en het is niet bekend hoeveel AAV-patiënten er in Nederland zijn. Internationale gepubliceerde studies naar de incidentie en prevalentie van AAV lieten uiteenlopende cijfers zien. Binnen Europa wordt de prevalentie van GPA geschat op 2,3-146,0 per miljoen inwoners. De prevalentie van MPA wordt geschat op 9,0-94,0 per miljoen inwoners.^[1] De verdeling van GPA versus MPA kan erg verschillen per land.^[1]

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van avacopan in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in avacopan in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van avacopan ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Patiëntenpopulatie

In dit farmaco-economische rapport staat de volgende patiëntenpopulatie centraal: volwassen patiënten met ernstige, actieve GPA of MPA. Volgens de huidige Nederlandse richtlijn bestaat de behandeling om remissie te induceren uit glucocorticoïden (prednison) in combinatie met cyclofosfamide of rituximab. In de ADVOCATE studie is onderzocht of prednison vervangen kan worden door avacopan. Patiënten in de ADVOCATE studie hadden ernstige actieve AAV en startten een inductiebehandeling bestaande uit de combinatie van rituximab/cyclofosfamide en avacopan of de combinatie van rituximab/cyclofosfamide en glucocorticoïden. In **tabel 1** staan de patiëntkenmerken van de ADVOCATE studie weergegeven.^[2] Tijdens een adviesraad die georganiseerd werd door de registratiehouder, hebben klinische experts aangegeven dat de studiepopulatie van de ADVOCATE studie representatief is voor de patiëntenpopulatie in Nederland, op drie punten na, namelijk:

- De verdeling van het gebruik van intraveneuze en orale cyclofosfamide is in de Nederlandse praktijk anders. In Nederland gebruikt ongeveer 80% van de patiënten orale cyclofosfamide en 20% gebruikt de intraveneuze vorm.^[3]
- De verdeling van patiënten met GPA en MPA is in Nederland anders dan in de ADVOCATE studie. Een studie van Dirikgil et al. heeft laten zien dat deze verdeling 75%:25% is.^[3] De Vasculitis Stichting heeft in een reactie aan het Zorginstituut laten weten dat deze verhouding mogelijk nog verder afwijkt van de ADVOCATE studie: zij schatten dat deze verdeling 92%:8% is.
- Het percentage patiënten met MPO positieve antilichamen is in Nederland anders dan in de studie. Het Zorginstituut kan in het dossier en in de notulen van de adviesraad echter niet terugvinden of dit percentage hoger of lager is in de Nederlandse situatie ten opzichte van de ADVOCATE studie. Op basis van een recente publicatie neemt het Zorginstituut aan dat het percentage in de Nederlandse populatie lager ligt.^[3]

De registratiehouder heeft de modelpopulatie gecorrigeerd voor de verdeling van orale versus intraveneuze cyclofosfamide en voor de verdeling van GPA versus MPA. Dit is niet gedaan voor de verdeling van MPO versus PR3 aangezien beide antilichamen bij MPA en GPA voorkomen. De registratiehouder heeft het wel mogelijk gemaakt om subgroepanalyses uit te voeren op basis van MPO en PR3. Het Zorginstituut gaat akkoord met de correcties die de registratiehouder heeft uitgevoerd en met de subgroepanalyses.

Tabel 1: Patiëntkenmerken van de ADVOCATE studie

	Avacopan (N=166)	Prednison (N=164)
Leeftijd (gemiddeld)	61.2 ±14.6	60.5 ±14.5
Geslacht		
man	98 (59,0%)	88 (53,7%)
vrouw	68 (41,0%)	76 (46,3%)
Ras		
Kaukasisch	138 (83,1%)	140 (85,4%)
Aziatisch	17 (10,2%)	15 (9,1%)
Negroïde	3 (1,8%)	2 (1,2%)
Anders	8 (4,8%)	7 (4,3%)

Vasculitis ziektestatus		
Nieuw gediagnosticeerd	115 (69,3%)	114 (69,5%)
Relapse	51 (30,7%)	50 (30,5%)
ANCA status		
Anti-proteinase 3 (PR3) positief	72 (43,4%)	70 (42,7%)
Anti-myeloperoxidase (MPO) positief	94 (56,6%)	94 (57,3%)
Type vasculitis		
GPA	91 (54,8%)	90 (54,9%)
MPA	75 (45,2%)	74 (45,1%)
Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)*	16,3 ±5,9	16,2±5,7
Vasculitis Damage Index	0,7±1,5	0,7±1,4
Orgaanbetrokkenheid**		
Nieren	134 (80,7%)	134 (81,7%)
Algemeen	111 (66,9%)	114 (69,5%)
Oor, neus, keel	75 (45,2%)	69 (42,1%)
Borst (<i>chest</i>)	71 (42,8%)	71 (43,3%)
Zenuwstelsel	38 (22,9%)	31 (18,9%)
Slijmvliezen of ogen	26 (15,7%)	40 (24,4%)
Huis	24 (14,5%)	23 (14,0%)
Cardiovasculair	6 (3,6%)	3 (1,8%)
Abdominaal	4 (2,4%)	1 (0,6%)
Immunosuppressieve inductiebehandeling		
Rituximab intraveneus	107 (64,5%)	107 (65,2%)
Cyclofosfamide intraveneus	51 (30,7%)	51 (31,1%)
Cyclofosfamide oraal	8 (4,8%)	6 (3,7%)
Eerder gebruik immunosuppressiva***		
Cyclofosfamide	4 (2,4%)	2 (1,2%)
Rituximab	1 (0,6%)	4 (2,4%)

*The Birmingham Vasculitis Activity Score is een samengestelde uitkomst van tekenen en signalen en symptomen in 9 organen. De score loopt van 0 tot 63 waarbij een hogere score meer actieve ziekte aangeeft.

**Orgaanbetrokkenheid is gebaseerd op de BVAS

***In de afgelopen 12 maanden

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de gemodelleerde populatie.

2.2 Interventie

Avacopan wordt gebruikt in combinatie met rituximab of cyclofosfamide. Het is een selectieve remmer van de C5a receptor en wordt oraal toegediend. De behandelduur van avacopan is 52 weken. Rituximab wordt gedurende 4 weken toegediend en cyclofosfamide 13 weken. Hoewel glucocorticoiden (prednison) niet tot de interventie behoorden, konden artsen dit wel voorschrijven wanneer de patiënt dit nodig had.

2.3 Vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling in deze farmaco-economische analyse bestaat uit glucocorticoiden in combinatie met rituximab of cyclofosfamide. Glucocorticoiden, in dit geval prednison, zijn ontstekingsremmers en worden voor meerdere indicaties gebruikt. Prednison wordt al ruime tijd gebruikt voor de behandeling van AAV. Zowel de combinatie van prednison met rituximab als prednison met cyclofosfamide wordt in de Nederlandse praktijk gebruikt. Deze vergelijkende behandeling is in de ADVOCATE studie als controlebehandeling toegepast.^[2] Prednison wordt gedurende 20 weken gebruikt (inclusief afbouwschema). Rituximab wordt gedurende 4 weken

toegediend en cyclofosfamide 13 weken.

Op basis van de studie van Dirikgil et al.^[3] en advies van klinische experts is aangenomen dat 40% van de remissie inductiebehandelingen uit rituximab bestaat en 60% uit cyclofosfamide. Deze verdeling is echter alleen in de kosten meegenomen; de effecten uit de ADVOCATE studie zijn hier niet voor gecorrigeerd.

Rituximab wordt doorgaans intraveneus toegediend. Cyclofosfamide kan zowel oraal als intraveneus toegediend worden. Op basis van de publicatie van Dirikgil et al. uit 2021, is de verdeling van intraveneuze versus orale cyclofosfamide in Nederland ongeveer 20%:80%.^[3] De registratiehouder heeft deze verdeling in de base case analyse opgenomen.

Prednison kan zowel oraal als intraveneus worden toegediend. In het model wordt aangenomen dat prednison oraal wordt toegediend. De registratiehouder heeft hier voor gekozen omdat er vanuit wordt gegaan dat een intraveneuze toediening tegelijk met de intraveneuze toediening van cyclofosfamide plaatsvindt (waardoor intraveneuze prednison niet voor extra toedieningskosten zorgt).

Conclusie: Het Zorginstituut gaat akkoord met de vergelijkende behandeling in het model.

2.4 Klinische uitkomsten

Remissie

De primaire uitkomstmaat van de ADVOCATE studie was remissie in week 26. Remissie is gedefinieerd als een Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) van 0 en geen gebruik van prednison in de voorgaande 4 weken. De secundaire uitkomstmaat was behouden remissie (gedefinieerd als remissie in zowel week 26 en week 52 en geen gebruik van prednison in de 4 weken voorafgaand aan week 52). In **tabel 2** is weergegeven hoeveel patiënten remissie en behouden remissie bereikten in beide behandelgroepen.

Tabel 2: Overzicht van de primaire uitkomstmaten van de ADVOCATE studie

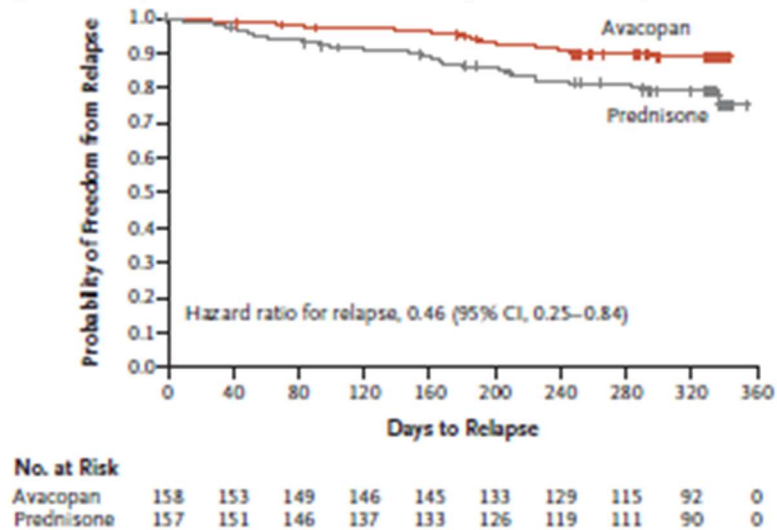
	Avacopan (N=166)	Prednison (N=164)	Vershil (95%BI)
Remissie in week 26, aantal personen	120 (72,3%)	115 (70,1%)	3,4 (-6,0 – 12,8)*
Behouden remissie in week 52, aantal personen	109 (65,7%)	90 (54,9%)	12,5 (2,6 – 22,3)*

*Geschatte verschil in procentpunten en bijbehorend tweezijdig betrouwbaarheidsinterval

Major relapse

Een relapse is gedefinieerd als verslechtering van de ziekte nadat er een BVAS score van 0 is bereikt, waarbij er sprake is van tenminste één belangrijk BVAS-items, tenminste drie kleine BVAS-items, of één of twee kleine BVAS-items geregistreerd tijdens twee opvolgende controlebezoeken tijdens de trial. In totaal hadden er 16 van de 158 patiënten (10,1%) in de avacopangroep een (*major*) relapse. In de prednisongroep hadden 33 van de 157 patiënten (21,0%) een (*major*) relapse.^[2] In **figuur 1** zijn de Kaplan-Meier curves weergegeven van de tijd tot een relapse. De registratiehouder geeft aan dat dit in de farmaco-economische analyse als *major relapse* wordt gedefinieerd omdat alleen een *major relapse* kan leiden tot een herinductiebehandeling (in tegenstelling tot een *minor relapse*).

Figuur 1: Kaplan-Meier curves van de tijd tot een terugval



Estimated glomerular filtration rate

Een andere uitkomstmaat uit de ADVOCATE studie die gebruikt wordt in het model is de *estimated glomerular filtration rate* (eGFR). Dit is een uitkomstmaat voor de nierfunctie, waarbij een hogere waarde een betere nierfunctie betekent. Er was een klein verschil te zien in de verbetering van de eGFR tussen de twee behandelgroepen maar de betrouwbaarheidsintervallen hiervan overlappen (zie **tabel 3**).^[2]

De registratiehouder heeft data aangeleverd van de ADVOCATE extensie studie (8 weken follow-up na de 52 weken van de ADVOCATE studie). Deze resultaten laten zien dat de gemiddelde eGFR na 60 weken ongeveer gelijk is in de twee behandelgroepen (**tabel 3**). Ook is te zien dat de winst in eGFR met name behaald wordt bij patiënten die een lage eGFR op baseline hadden.

Tabel 3: Verschil in eGFR over de tijd in de twee behandelgroepen van de ADVOCATE studie en ADVOCATE extensie studie

	Avacopan (N=166)	Prednison (N=164)	Verschil (95% BI)
ADVOCATE studie			
Baseline			
Aantal patiënten	131	134	
Gemiddelde eGFR	44,6±2,4	45,6±2,4	
Verschil baseline – week 26			
Aantal patiënten	121	127	
Gemiddelde verschil eGFR	5,8±1,0	2,9±1,0	2,9 (0,1-5,8)
Verschil baseline – week 52			
Aantal patiënten	119	125	
Gemiddelde verschil eGFR	7,3±1,0	4,1±1,0	3,2 (0,3-6,1)
ADVOCATE extensie studie			
Gemiddelde eGFR – week 52	53,2±2,21	50,5±1,98	
Gemiddelde eGFR – week 60	51,7± 2,10	51,0±2,09	
Aantal patiënten met eGFR meting	119	122	
ADVOCATE studie – uitkomsten uitgesplitst naar eGFR op baseline			

eGFR <30 ml/min op baseline			
Aantal patiënten	52 (40%)	48 (36%)	
Gemiddelde verschil eGFR	13,7	8,2	
eGFR 30-59 ml/min op baseline			
Aantal patiënten	46 (35%)	51 (38%)	
Gemiddelde verschil eGFR	10,5	7,8	
eGFR >59 ml/min op baseline			
Aantal patiënten	33 (25%)	35 (26%)	
Gemiddelde verschil eGFR	-5,9	-7,5	

De eGFR is alleen gemeten bij patiënten met nierschade (avacopangroep: 131/166 (78,9%), prednisongroep: 134/164 (81,7%)).

De percentages tussen haakjes in de tabel geven het aantal patiënten van de meting gedeeld door het aantal patiënten met nierschade weer.

2.5 Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De registratiehouder is uitgegaan van een levenslange tijdshorizon.

2.6 Analysetechniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In deze economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met avacopan aan te kunnen tonen.

2.7 Economisch model

2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

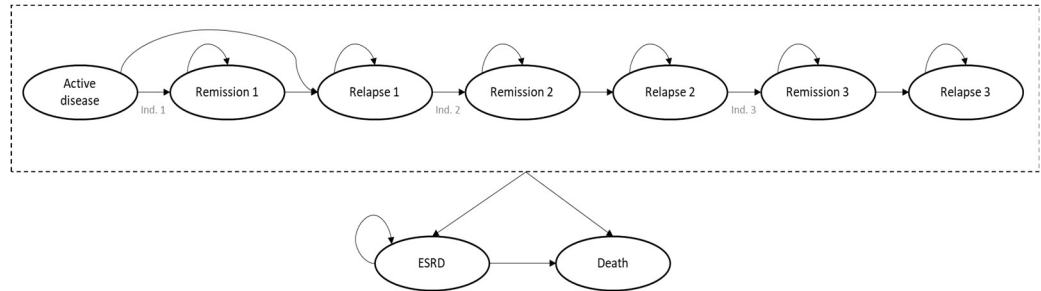
In **figuur 2** is de modelstructuur weergegeven. Er is gebruik gemaakt van een Markov model bestaande uit negen gezondheidstoestanden. Deze negen gezondheidstoestanden zijn als volgt: actieve ziekte, drie toestanden voor remissie, drie toestanden voor een relapse (terugval), eindstadium nierfalen en overlijden. Remissie en relapse zijn drie keer gemodelleerd omdat patiënten maximaal drie remissie inductiebehandelingen ondergaan in hun leven. Klinische expert hebben aangegeven dat dit het maximum aantal inductiebehandelingen is wat patiënten met AAV ondergaan. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om eindstadium nierfalen aan het model toe te voegen om een mogelijke afname op het risico van eindstadium nierfalen mee te nemen in het model.

Patiënten stromen het model in in de gezondheidstoestand actieve ziekte waarbij ze hun eerste remissie inductiebehandeling starten. Afhankelijk van de respons op de behandeling, gaan ze vervolgens naar remissie 1 of relapse 1. Patiënten in remissie 1 kunnen daar blijven of ze kunnen een relapse krijgen. Patiënten in relapse 1 krijgen hun tweede inductiebehandeling. Wanneer zij reageren op deze inductiebehandeling, komen zij in remissie 2 terecht. Patiënten die niet reageren op de inductiebehandeling, blijven in de relapse gezondheidstoestand wat neerkomt op refractaire ziekte, voor de rest van hun leven. De derde inductiebehandeling vindt plaats bij patiënten in relapse 2. Patiënten in relapse 3 hebben allemaal 'refractaire ziekte' en krijgen geen inductiebehandeling meer.

In elke cyclus kunnen patiënten eindstadium nierfalen ontwikkelen. Eenmaal in eindstadium nierfalen houdt in dat patiënten daar blijven totdat ze overlijden. Patiënten hebben eindstadium nierfalen wanneer de eGFR lager is dan 15ml/min en daarbij chronische behoefte hebben aan nierfunctievervangende therapie.

Nierfunctievervangende therapie bestaat in het model uit hemodialyse (74,3%), peritoneale dialyse (14,3%) en niertransplantatie (11,5%).^[4]

Figuur 2: Modelstructuur van het Markov model



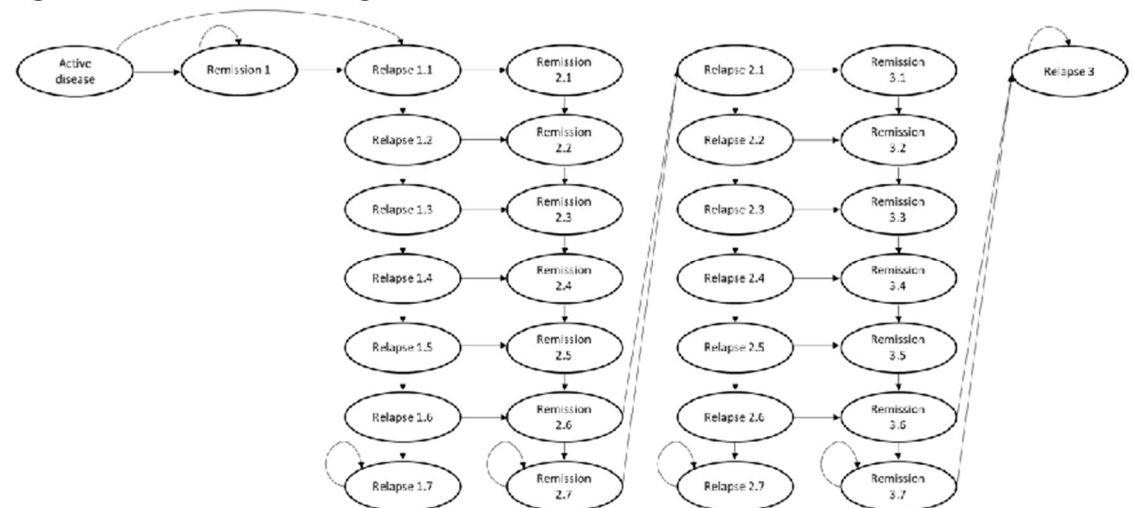
ESRD: eindstadium nierfalen

Tunnelstates

In de ADVOCATE studie duurde de inductiebehandeling zes maanden. In het model kunnen patiënten daarom gedurende zes cycli naar remissie 1 bewegen. Een inductiebehandeling duurt altijd zes maanden dus ook wanneer patiënten al in remissie zijn binnen die zes maanden. Patiënten in remissie kunnen een terugval hebben na de inductiebehandeling. Om patiënten te kunnen volgen door de inductieperiode, is er gebruik gemaakt van *tunnel states*. Dit was echter niet nodig voor de eerste inductiebehandeling omdat dat de eerste zes cycli van het model betreft. In **figuur 3** is de modelstructuur van de *tunnel states* weergegeven. In de eerste zes *tunnel states* krijgt de patiënt de inductiebehandeling. In de zevende *tunnel state* wordt de onderhoudsbehandeling gegeven.

Patiënten die tijdens de inductiebehandeling niet naar remissie 1 zijn gegaan (vanuit actieve ziekte), komen in cyclus 7 allemaal in relapse 1 terecht.

Figuur 3. Schematische weergave van de tunnel states in het model



Het behandeltraject

In paragraaf 2.2. en 2.3 is toegelicht hoe de eerste inductiebehandeling er voor beide groepen uit ziet. Aangezien er nog geen gegevens zijn van herbehandeling met avacopan bij een volgende inductie, wordt er aangenomen dat patiënten maar één keer middels avacopan behandeld kunnen worden. Aangezien klinici niet

uitsluiten dat zij willen herbehandelen met avacopan, is in een scenarioanalyse onderzocht wat het effect is van één herbehandeling met avacopan.

In **tabel 4** is het behandeltraject weergegeven. In Nederland krijgen patiënten na een relapse meestal uitsluitend rituximab met prednison bij de volgende inductiebehandeling. Om deze reden is aangenomen in het model dat de tweede en derde inductiebehandeling enkel uit rituximab + prednison bestaan.

Na een inductiebehandeling krijgen patiënten een onderhoudsbehandeling. Deze onderhoudsbehandeling bestaat in het model uit azathioprine of rituximab. Uit de studie van Dirikgil et al. is gebleken dat het grootste deel van de onderhoudsbehandelingen uit azathioprine en prednison bestaat (68%). Uit dezelfde studie blijkt ook dat 1% rituximab als onderhoudsbehandeling kreeg, dat 7% geen onderhoudsbehandeling kreeg en dat de overige onderhoudsbehandelingen uit andere medicatie bestond.^[3] De registratiehouder heeft op basis van deze cijfers aangenomen dat 70% van de onderhoudsbehandelingen uit azathioprine bestaat en 30% uit rituximab.^[3] Echter, het Zorginstituut is van mening dat er nu mogelijk een overschatting van het gebruik van rituximab wordt gemaakt. Daarentegen wordt in de studie beschreven dat er momenteel mogelijk al meer gebruik wordt gemaakt van rituximab dan in de studie naar voren kwam.^[3] Aangezien deze verdeling weinig effect heeft op de resultaten van het model, gaat het Zorginstituut akkoord met de gekozen verdeling.

De registratiehouder heeft aangenomen dat de onderhoudsbehandeling 3 jaar duurt (36 maanden; 39 cycli), aangezien klinische experts hebben aangegeven dat de onderhoudsbehandeling gemiddeld 2 tot 4 jaar (24-48 maanden) duurt. De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse onderzocht wat het effect is van een onderhoudsbehandeling van 2 jaar en van 4 jaar.

Patiënten die cyclofosfamide als inductiebehandeling hebben gehad en die in remissie zijn, krijgen ook een lage dosis prednison tijdens de onderhoudsbehandeling (naast azathioprine of rituximab), tot aan cyclus 39 (3 jaar).

Patiënten die avacopan als inductiebehandeling hebben gehad, krijgen naast azathioprine of rituximab nog 7 cycli avacopan als onderhoudsbehandeling. Hiermee komt de totale behandelduur van avacopan uit op 52 weken (6 cycli inductiebehandeling en 7 cycli onderhoudsbehandeling, zie **tabel 4**).

De onderhoudsbehandeling wijkt in het model af van wat er in de ADVOCATE studie is toegepast. In de ADVOCATE studie kregen patiënten geen onderhoudsbehandeling wanneer de inductiebehandeling uit rituximab bestond. In het model krijgen alle patiënten die remissie hebben bereikt een onderhoudsbehandeling.

Patiënten met refractaire ziekte krijgen azathioprine voor de rest van de tijdshorizon totdat zij overlijden. Het Zorginstituut merkt op dat eerder was aangenomen dat patiënten ook een lage dosis prednison krijgen voor de rest van de tijdshorizon. De registratiehouder geeft aan dat dit uit het model is verwijderd, in lijn met het model wat zij bij NICE hebben ingediend.

Tabel 4: behandelingschema in de base case analyse

	Verdeling van de medicatie		Behandelduur
	Avacopangroep	Prednisongroep	
1^e inductiebehandeling			
Rituximab	40%	40%	1 cyclus
Cyclofosfamide	60%	60%	4 cycli
Intraveneus	20%	20%	
Oraal	80%	80%	
Prednison*	100%*	100%*	6 cycli
Avacopan	100%	0%	6 cycli
1^e onderhoudsbehandeling			
Azathioprine	70%	70%	39 cycli
Rituximab	30%	30%	39 cycli
Avacopan	100%	0%	7 cycli
Prednison	60%	60%	39 cycli
2^e en 3^e inductiebehandeling			
Rituximab	100%	100%	1 cyclus
Cyclofosfamide	0%	0%	n.v.t.
Prednison	100%	100%	6 cycli
Avacopan	0%	0%	n.v.t.
2^e en 3^e onderhoudsbehandeling			
Azathioprine	70%	70%	39 cycli
Rituximab	30%	30%	39 cycli
Avacopan	0%	0%	n.v.t.
Prednison	0%	0%	n.v.t.
Refractaire ziekte			
Azathioprine	100%	100%	levenslang
Rituximab	0%	0%	n.v.t.
Prednison	100%	100%	levenslang

1 cyclus heeft een duur van 4 weken (28 dagen)

*Patiënten in de avacopangroep gebruikten minder prednison dan patiënten in de prednisongroep

2.7.2 *Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom*
Er is gebruik gemaakt van een cyclusduur van 28 dagen. Er is geen cohortgrootte gedefinieerd. Alle patiënten stromen in bij actieve ziekte, ongeacht of zij al een eerdere inductiebehandeling hebben gehad.

2.7.3 *Perspectief*
Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De registratiehouder heeft gekozen voor een maatschappelijk perspectief.

2.7.4 *Discontering*
Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Conclusie: Het Zorginstituut is het eens met de gekozen modelstructuur.

2.8 Inputgegevens

2.8.1 Transitiekansen

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model is voornamelijk gebruik gemaakt van data uit de ADVOCATE studie.^[2] In het geval data niet uit de ADVOCATE studie gehaald kon worden, is er gebruik gemaakt van de Clinical Practice Research Datalink (CPRD) data en de literatuur. CPRD is *real world* data uit het Verenigd Koninkrijk waarin onder andere alle patiënten geregistreerd zijn met een diagnosecode voor AAV (in de periode 1997-2018). Dit zijn in totaal 567 AAV-patiënten waarvan er 450 patiënten ten minste één keer prednison voorgeschreven hebben gekregen.^[5]

Transitiekansen naar remissie

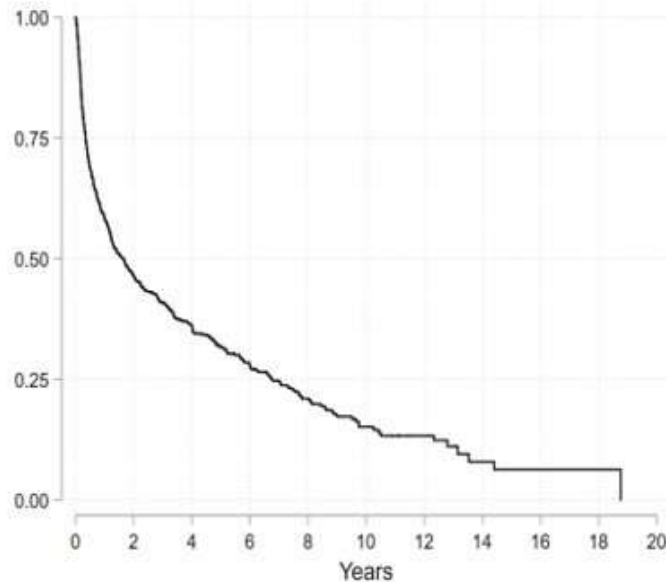
De transitiekansen om van actieve ziekte naar remissie 1 te gaan, zijn gebaseerd op de percentages patiënten die in week 26 remissie bereikt hadden in de ADVOCATE studie.^[2] In de avacopangroep was dit 72,3% (120/166) en in de controlegroep was dit 70,1% (115/164). Na het herwegen van de verdeling MPA en GPA zoals beschreven in **paragraaf 2.1**, komen de transitiekansen per cyclus uit op 0,177 (avacopan) en 0,174 (prednison), zie **tabel 5**. Alle patiënten die na 26 weken (6 cycli) niet naar remissie zijn gegaan, komen in cyclus 7 in de relapse gezondheidstoestand terecht. De transitiekansen van relapse naar remissie bij latere inductiebehandelingen zijn gelijk aan de transitiekansen van prednison (0,174).

Transitiekansen van remissie naar relapse

De transitiekansen van remissie naar relapse tijdens de eerste inductiebehandeling zijn ook gebaseerd op de ADVOCATE studie.^[2] In de studie had in week 52 in totaal 10,1% van de patiënten in de avacopangroep een relapse gehad en 21,0% van de prednisongroep. Na het herwegen van de verdeling MPA en GPA zoals beschreven in **paragraaf 2.1**, komen de transitiekansen van remissie naar relapse in week 26-52 uit op 0,0097 voor avacopan en 0,0175 voor prednison. In week 52-60 zijn de transitiekansen gebaseerd op de percentages patiënten met een relapse in week 60 (13,9% in de avacopangroep en 25,5% in de prednisongroep). De transitiekansen komen hiermee uit op 0,011 voor avacopan en 0,022 voor prednison (zie **tabel 5**). In de periode na 60 weken worden de transitiekansen voor de behandelingen gelijkgetrokken (namelijk 0,0175).

Op basis van CPRD-data wordt aangenomen dat de kans op een relapse afneemt over de tijd.^[5] Nederlandse klinische experts hebben tijdens een adviesraad aangegeven dat zij het aannemelijk vinden dat wanneer patiënten geen relapse hebben bij het stoppen van de onderhoudsbehandeling, de kans lager is dat zij daarna nog een relapse krijgen. Op basis van **figuur 4**^[5], die gedigitaliseerd is door de registratiehouder, is bepaald dat de incidentie in 0 tot 3 jaar 0,75 was en in de periode van 3 tot 20 jaar 0,21. Op basis hiervan berekent de registratiehouder een afname van het risico op een relapse van 72% in de periode vanaf 3 jaar. De kansen van remissie naar relapse worden na 3 jaar dus verlaagd met 72%. In een scenarioanalyse wordt onderzocht wat het effect is van een afname van 80% en van 0%. Het Zorginstituut merkt op dat deze genoemde percentages bij een andere figuur lijken te horen dan figuur 4 maar gaat akkoord met de gekozen aannames.

Figuur 4: Kaplan-Meier curve van de behandelduur van een lage dosis prednison of geen behandeling. Bij falen van de behandeling krijgen de patiënten een hoog gedoseerde behandeling



Bron: CPRD^[5]

Tabel 5: Overzicht van de transitiekansen in het model

Base case analyse	Avacopangroep	Prednisongroep
Tijdens de 1 ^e inductie (26 weken) Actieve ziekte/relapse → remissie	0,177	0,174
Tijdens de 2 ^e /3 ^e inductie (26 weken) Relapse → remissie	n.v.t.	0,174
1e relapse Remissie → relapse (week 26-52)	0,0097	0,0175
Remissie → relapse (week 52-60)	0,0115	0,0224
Remissie → relapse (week 60+)	0,0175	0,0175
Remissie → relapse (3+ jaar)	0,0049	0,0049
2e relapse* Remissie → relapse (week 26-52)	0,0227	0,0227
Remissie → relapse (week 52-60)	0,0291	0,0291
Remissie → relapse (week 60+)	0,0227	0,0227
Remissie → relapse (3+ jaar)	0,0064	0,0064
3e relapse* Remissie → relapse (week 26-52)	0,0383	0,0383
Remissie → relapse (week 52-60)	0,0491	0,0491
Remissie → relapse (week 60+)	0,0383	0,0383
Remissie → relapse (3+ jaar)	0,0107	0,0107
Scenarioanalyse (herbehandeling met avacopan)	Avacopangroep	Prednisongroep
Tijdens de 2 ^e /3 ^e inductie (26 weken) Relapse → remissie	0,177	0,174
2e relapse Remissie → relapse (week 26-52)	0,0127	0,0227
Remissie → relapse (week 52-60)	0,0149	0,0291
Remissie → relapse (week 60+)	0,0227	0,0227
Remissie → relapse (3+ jaar)	0,0064	0,0064

*Patiënten krijgen nu geen avacopan maar prednison

De registratiehouder schrijft dat klinische experts hebben aangegeven dat de kans op het krijgen van een relapse 30% groter wordt naarmate een patiënt al een eerdere relapse heeft gehad. Het Zorginstituut kan dit echter niet terugvinden in de notulen. Ook is er geen wetenschappelijke literatuur beschikbaar waar deze aanname op gebaseerd kon worden. De berekende transitiekansen op een 2e en 3e relapse zijn ook weergegeven in **tabel 5**. Het effect van deze aanname is onderzocht in scenarioanalyses.

Transitiekansen naar eindstadium nierfalen

Patiënten met AAV hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van eindstadium nierfalen.^[6, 7] In de ADVOCATE studie was eindstadium nierfalen geen uitkomstmaat. De registratiehouder heeft dit echter wel in het model opgenomen. De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd waaruit verschillende studies zijn gebruikt om eindstadium nierfalen te modelleren. In deze paragraaf komen alleen parameters uit het literatuuronderzoek naar voren die gebruikt zijn in het model. In **paragraaf 2.11** is een overzicht van alle uitkomsten van het literatuuronderzoek te vinden.

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd om te onderzoeken wat de kans is op het ontwikkelen van eindstadium nierfalen bij patiënten met AAV. Uit de Nederlandse studie van Dirikgil et al. blijkt dat 7% van de patiënten tijdens een follow-up van 5 jaar eindstadium nierfalen krijgt.^[3] De registratiehouder heeft dit percentage dan ook aangenomen in de base case analyse, door het model te kalibreren op deze uitkomst in de prednisongroep. In deze kalibratie heeft de registratiehouder aangenomen dat de kans op het ontwikkelen van eindstadium nierfalen constant is over de tijd. Om te modelleren dat in de output 7% van de patiënten eindstadium nierfalen heeft, is er in de input een rate van 13,5 gebruikt. In een scenarioanalyse heeft de registratiehouder aangenomen dat de rate voor het ontwikkelen van eindstadium nierfalen 23,41 per 1000 persoonsjaren is.^[5] In een ander scenario heeft de registratiehouder aangenomen dat patiënten gedurende de eerste 6 maanden na het ontwikkelen van AAV een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van eindstadium nierfalen (namelijk 6,4%) in vergelijking met de jaren daarna (13,9%).^[6]

Het risico op eindstadium nierfalen is gelinkt aan de eGFR. De eGFR en de verandering in eGFR over de tijd zijn gebaseerd op de ADVOCATE studie en de ADVOCATE extensie studie. De eGFR is alleen gemeten bij patiënten die op baseline nierschade hadden. De verandering in eGFR wordt vervolgens vermenigvuldigd met de percentages van patiënten met nierschade op baseline (zie **tabel 6**). De registratiehouder geeft aan hiermee de verandering in eGFR voor alle patiënten te berekenen. Hiermee wordt dus indirect aangenomen dat er bij patiënten zonder nierschade geen verandering van de eGFR plaatsvindt. Alle berekeningen zijn weergegeven in **tabel 6**. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de waarden van de eGFR uitgesplitst naar patiënten die een relapse hadden en patiënten die in remissie kwamen. Deze gegevens zijn terug te vinden in **tabel A1** in de bijlage van dit rapport en worden verder niet in het model gebruikt.

De verbetering in eGFR die optreedt door de inductiebehandelingen, wordt vervolgens gebruikt om het baseline risico op eindstadium nierfalen te corrigeren. Een studie van Gopaluni et al.^[8] liet zien dat elke eenheid (ml/min) toename in eGFR geassocieerd was met een hazard ratio van 0,90 voor ontwikkelen van eindstadium nierfalen na 6 maanden. In **tabel 6** zijn de berekende factors voor het risico op eindstadium nierfalen te zien. Het Zorginstituut merkt op dat de eGFR op

baseline in de studie van Gopaluni et al. laag was (27,8 ml/min) wat mogelijk kan resulteren in een groter effect op de hazard ratio dan bij een hogere eGFR op baseline.^[8] Daarnaast merkt het Zorginstituut op dat klinische experts in een adviesraad een studie van Brix et al. hebben aangeraden waarin de hazard ratio op het krijgen van eindstadium nierfalen 0,96 is per eenheid eGFR.^[9] De registratiehouder heeft aan de hand van de patiëntkarakteristieken van de verschillende studies voldoende kunnen onderbouwen waarom de studie van Gopaluni et al. beter aansluit bij de Nederlandse populatie dan de studie van Brix et al. De registratiehouder heeft in scenarioanalyses geanalyseerd wat het effect van de gekozen hazard ratio op de ICER is.

Tabel 6: eGFR resultaten van de ADVOCATE en ADVOCATE extensie studie en de hazard ratio's voor het ontwikkelen van eindstadium nierfalen

	Avacopan (N=166)	Prednison (N=164)	Bron
Aantal patiënten met nierschade op baseline	131 (79%)	134 (82%)	Jayne et al. ^[2]
Gemiddelde eGFR op baseline (ml/min)	44,6 ±2,4	45,6 ±2,4	Jayne et al. ^[2]
Vershil eGFR baseline (ml/min) – week 26	5,8 ±1,0	2,9 ±1,0	Jayne et al. ^[2]
Vershil eGFR baseline (ml/min) – week 52	7,3 ±1,0	4,1 ±1,0	Jayne et al. ^[2]
Gemiddelde eGFR (ml/min) in week 60	51,7 ±2,1	51,0 ±2,1	Extensie studie (niet gepubliceerd)
Vershil eGFR baseline (ml/min) – week 60	7,1 ±2,1 (=51,7-44,6)	5,4 ±2,1 (=51,0-45,6)	
eGFR herstel (ml/min) op 26 weken in alle patiënten	4,6 (=5,8*79%)	2,4 (=2,9*82%)	
eGFR herstel (ml/min) op 52 weken in alle patiënten	5,8 (=7,3*79%)	3,4 (=4,1*82%)	
eGFR herstel (ml/min) op 60 weken in alle patiënten	5,6 (=7,1*79%)	4,4 (=5,4*82%)	
Hazard ratio voor het risico op eindstadium nierfalen per een eenheid (ml/min) toename in eGFR	0,90		Gopaluni et al. ^[8]
Factor voor de afname van het risico op eindstadium nierfalen bij inductie (vanaf week 1 inductiebehandeling)	0,62 (=0,90 ^{4,6})	0,78 (=0,90 ^{2,4})	
Factor voor de afname van het risico op eindstadium nierfalen bij remissie (week 1 tot 52 remissie)	0,54 (=0,90 ^{5,8})	0,70 (=0,90 ^{3,4})	
Factor voor de afname van het risico op eindstadium nierfalen (week 52 tot 60 remissie)	0,55 (=0,90 ^{5,6})	0,63 (=0,90 ^{4,4})	

De registratiehouder neemt aan dat de eGFR bij een relapse met 10 eenheden afneemt.^[10-12] De berekening voor de corresponderende verandering in het risico op eindstadium nierfalen ziet er als volgt uit: $(1/0,90)^{10}=2,867$. Het Zorginstituut merkt echter op dat uit **tabel A1** (zie bijlage) blijkt dat de eGFR met maximaal 3 eenheden afnam. Het Zorginstituut vindt het daarom niet acceptabel dat een afname van 10 eenheden gemodelleerd wordt.

In het model wordt ook rekening gehouden met herstel van de eGFR wanneer de

patiënt weer in remissie is. De berekeningen hiervan zijn weergegeven in **tabel 6**. De uiteindelijk berekende transitiekansen naar eindstadium nierfalen zijn weergegeven in **tabel 7**. De kans op eindstadium nierfalen neemt toe bij elke relapse, tot een maximum van 0,0040 bij refractaire ziekte. De registratiehouder heeft alleen een effect van avacopan op de eGFR gedurende de eerste inductie en de eerste remissie gemodelleerd tot een maximum van 60 weken. In **tabel 6** is namelijk te zien dat de absolute waarden van de eGFR voor beide groepen na 60 weken nagenoeg gelijk aan elkaar zijn. In een scenario is het effect van avacopan op de eGFR doorgetrokken over de tweede en derde inductie (zie transitiekansen in **tabel 7**). Ook is er een scenario opgenomen waarbij er helemaal geen effect van avacopan op de eGFR gemodelleerd is.

Tabel 7: Transitiekansen naar eindstadium nierfalen

	Patiënten die gestart zijn met avacopan	Patiënten die gestart zijn met prednison	Patiënten die gestart zijn met avacopan	Patiënten die gestart zijn met prednison
	Base case analyse		Scenarioanalyse	
1 ^e inductie				
1-52 weken	0,000639	0,000806	0,000639	0,000806
52+ weken	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
1 ^e remissie				
1-52 weken	0,000563	0,000726	0,000563	0,000726
52-60 weken	0,000575	0,000651	0,000575	0,000651
60+ weken	0,000651	0,000651	0,000651	0,000651
2 ^e inductie				
1-52 weken	0,00179	0,00179	0,001423	0,001794
52+ weken	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
2 ^e remissie				
1-52 weken	0,00145	0,00145	0,001129	0,00145
52+ weken	0,00117	0,00117	0,000117	0,00117
3 ^e inductie				
1-52 weken	0,00399	0,00399	0,003179	0,00399
52+ weken	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
3 ^e remissie				
1-52 weken	0,00291	0,00291	0,00226	0,00291
52+ weken	0,00399	0,00399	0,00399	0,00399

De registratiehouder geeft aan dat er voor refractaire ziekte geen hogere kans op het krijgen van eindstadium nierfalen is toegepast. In een scenarioanalyse is aangenomen dat patiënten met refractaire ziekte een tweemaal hogere kans hebben op het ontwikkelen van eindstadium nierfalen dan patiënten met een relapse.

Mortaliteit

Voor het berekenen van de transitiekansen naar sterfte is er gebruik gemaakt van de volgende data:

- Algemene sterfte in de Nederlandse bevolking
- Sterfte door AAV tijdens het eerste jaar na diagnose
- Sterfte door eindstadium nierfalen
- Sterfte door infecties die gerelateerd zijn aan de behandeling

Algemene sterftetekansen (specifiek voor leeftijd en geslacht) in de gehele Nederlandse bevolking^[13] worden vermenigvuldigd met een relatief risico op sterfte door AAV tijdens het eerste jaar. Dit relatieve risico is gebaseerd op een studie van Wallace et al. uit 2020.^[14] In deze studie zijn *standardized mortality ratios* (SMRs)

geschat van sterfte door verschillende oorzaken (algehele sterfte AAV, renale sterfte, cardiovasculaire sterfte, infectie gerelateerde sterfte, respiratoire sterfte en kanker gerelateerde sterfte). Aangezien in het model de sterfte aan eindstadium nierfalen apart gemodelleerd wordt, heeft de registratiehouder de gepubliceerde SMR voor sterfte aan AAV gecorrigeerd. De studie rapporteerde een SMR van 2,3 voor sterfte aan AAV (104 geobserveerde overlijdens en 45 verwachte overlijdens.^[14] Met betrekking tot de renale sterfte werden er 4 overlijdens geobserveerd en 1 werd er verwacht. De registratiehouder heeft op basis hiervan de SMR voor sterfte aan AAV zónder renale sterfte vervolgens als volgt berekend: $(104-4)/(45-1)=2,27$.

Een andere studie van Wallace et al. (uit 2016) laat zien dat de mortaliteit aanzienlijk hoger is tijdens het eerste jaar dan in latere jaren bij patiënten die GPA hebben.^[15] Op basis hiervan heeft de registratiehouder ervoor gekozen om alleen gedurende het eerste jaar in het model sterfte aan AAV te modelleren. In het eerste jaar wordt de SMR van 2,27 toegepast. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht deze keuze beter te onderbouwen aangezien het niet aannemelijk klinkt dat de sterfte na 1 jaar gelijk is aan de sterfte in de algemene bevolking. De registratiehouder geeft aan dat dit is gedaan om te voorkomen dat er dubbeltellingen ontstaan met andere vormen van sterfte zoals eindstadium nierfalen. Het Zorginstituut vindt dit geen correcte onderbouwing aangezien er al gecorrigeerd is voor een dubbeltelling in de sterfte aan eindstadium nierfalen. Aangezien uit de validatie blijkt dat de gemodelleerde sterfte een acceptabele schatting laat zien (zie **paragraaf 2.9.2**), gaat het Zorginstituut alsnog akkoord met eerdergenoemde aannames.

Op basis van een studie van Little et al. is aangenomen dat 50% van de overlijdens in het eerste jaar veroorzaakt wordt door infecties.^[16] De registratiehouder heeft op basis van gegevens uit de *clinical study report* berekend dat er in de ADVOCATE studie 73,1% infecties zijn voorkomen door avacopan. In de clinical study report is namelijk te lezen dat er een verschil in infecties en besmettingen was (1,8% in de avacopangroep en 6,7% in de prednisongroep; $((6,7-1,8)/6,7=73,1\%)$ tijdens de behandelingen. Op basis hiervan werd de sterfte aan AAV in het eerste jaar bij behandeling met avacopan gecorrigeerd, wat uitkomt op een SMR van 1,81. Het Zorginstituut merkt echter op dat in het gepubliceerde artikel van de ADVOCATE studie andere percentages staan gerapporteerd, waarbij het verschil tussen de groepen kleiner is. Daarnaast merkt het Zorginstituut op dat het zeer onzeker is of avacopan daadwerkelijk leidt tot een overlevingsvoordeel aangezien er tijdens de klinische studie in beide groepen weinig patiënten overleden.

In een scenarioanalyses heeft de registratiehouder andere mortaliteitsratio's toegepast, op basis van CPRD-gegevens, zie **tabel 8**.^[5] Uit de CPRD-gegevens zijn percentages per persoonsjaar omgerekend naar een kans, wat vervolgens gedeeld werd door de kans op overlijden van een gemiddelde 62-jarige uit de algehele bevolking.

Vervolgens heeft de registratiehouder ook sterfte aan eindstadium nierfalen in het model opgenomen. Om deze reden was de sterfte aan AAV aangepast zodat sterfte aan eindstadium nierfalen niet dubbel in het model zit. De registratiehouder geeft aan een literatuuronderzoek te hebben uitgevoerd voor het vinden van een SMR voor het modelleren van de sterfte aan eindstadium nierfalen. Er zijn 3 relevante studies gevonden, namelijk een registratie uit het Verenigd Koninkrijk (SMR=6,6),^[17] een Franse studie (SMR=7,4),^[18] en een registratie uit Australië en Nieuw Zeeland (SMR=8,8).^[19] De registratiehouder heeft ervoor gekozen om de SMR uit de registratie uit het VK te gebruiken in het model (zie **tabel 8**). De Franse

studie was erg gedateerd. De Australische studie is niet gebruikt omdat de levensverwachting van de Australische bevolking minder dicht bij de Nederlandse levensverwachting ligt dan de schatting uit het VK. De SMR is vermenigvuldigd met de sterfte in de gehele Nederlandse populatie, om zo de kansen op overlijden aan eindstadium nierfalen te berekenen.

Tabel 8: mortaliteitsgegevens die gebruikt zijn in het model

	Uitkomst	Bron
Base case analyse		
Percentage overlijdens veroorzaakt door een infectie in 1 ^e jaar	50%	Little et al. ^[16]
Percentage voorkomen infecties	73,1% (=(6,7-1,8)/6,7)	ADVOCATE clinical study report (niet gepubliceerd)
Correctie relatief risico op sterfte in 1 ^e jaar	36,6% (=50%*73,1%)	Berekening
Sterfte AAV		
1 ^e jaar prednison	2,27	Berekend o.b.v Wallace et al. ^[15, 14]
1 ^e jaar avacopan	1,81	Berekend o.b.v Wallace et al. ^[15, 14]
1+ jaren, beide behandelingen	1,0	Aanname
SMR eindstadium nierfalen	6,6	Registratie VK ^[17]
Scenarioanalyses		
Sterftecijfer – 1e jaar	0,073	CPRD ^[5]
Sterftecijfer – 1+ jaren	0,024	CPRD ^[5]
Eerste jaar prednison	13,63	Berekening
Eerste jaar avacopan	4,48	Berekening
SMR eindstadium nierfalen	7,4	Villar et al. ^[18]
SMR eindstadium nierfalen	8,8	De La Mata et al. ^[19]

Kansen op bijwerkingen glucocorticoïden

Gebruik van prednison gaat doorgaans gepaard met verschillende bijwerkingen. In de base case analyse zijn de kansen op bijwerkingen van prednison gebaseerd op de ADVOCATE studie.^[2] De bijwerkingen die gemodelleerd worden zijn infecties, cardiovasculaire events, fracturen en bijwerkingen aan de ogen. Hierbij is er alleen gekeken naar de *serious adverse events*. In **tabel 9** staan de gebruikte gegevens uit de ADVOCATE studie en de berekende transitiekansen. Het Zorginstituut merkt op dat deze cijfers niet zijn terug te vinden in de gepubliceerde studie (op de infecties na) en kan deze cijfers dus niet verifiëren. De registratiehouder is niet ingegaan op het verzoek om dit toe te lichten.

Tabel 9: Kansen op prednison gerelateerde bijwerkingen

	Infecties	Cardiovasculaire events	Fracturen	Bijwerkingen ogen
Base case analyse: op basis van de ADVOCATE studie				
Aantal personen met een bijwerking				
Avacopan	22,00	13,00	3,00	0,00
Prednison	25,00	8,00	3,00	1,00
Transitiekansen				
Avacopan	0,010	0,006	0,001	0,000
Prednison	0,012	0,004	0,001	0,000
Scenarioanalyse: op basis van CPRD data^[5]				
Aantal personen met een bijwerking				
Hoge dosering prednison	1264,87	321,33	76,82	33,61

Lage dosering prednison	607,27	99,65	31,33	46,15
Geen prednison	277,65	72,03	26,40	22,43
Transitiekansen				
Hoge dosering prednison	0,093	0,024	0,006	0,003
Lage dosering prednison	0,046	0,008	0,002	0,004
Geen prednison	0,021	0,006	0,002	0,002

Hoge dosering prednison: >30 mg/dag, Lage dosering prednison: <30 mg/dag

In een scenarioanalyse zijn de kansen op bijwerkingen gebaseerd op de CPRD data.^[5] De kansen die berekend zijn op basis hiervan zijn ook weergegeven in **tabel 9**. Deze transitiekansen zijn op de volgende manier toegepast in het model:

- De kansen bij een hoge dosering prednison zijn toegepast tijdens de eerste cyclus van inductie
- De kansen bij een lage dosering prednison zijn toegepast in cyclus 2-5
- De kansen van 'geen prednison' in de 6^e cyclus van de inductiebehandeling

In de gezondheidsstadia remissie 1 vanaf cyclus 7, remissie 2.6, 2.7, 3.6, 2.7 en relapse 1.7, 2.7, 3 in het model, worden de kansen op bijwerkingen van 'geen prednison' toegepast. Bij gebruik van avacopan worden de kansen op werkingen van 'lage dosering prednison' toegepast (bij actieve ziekte en bij remissie 1).

Conclusie: Het Zorginstituut vindt het niet acceptabel dat er bij een relapse wordt aangenomen dat de eGFR met 10 eenheden afneemt terwijl uit data van de klinische registratiestudie blijkt dat het om 3 eenheden ging. Verder is het voor het Zorginstituut niet duidelijk waar de cijfers omtrent de bijwerkingen vandaan komen.

2.8.2

Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de ADVOCATE studie als uitgangspunt genomen.^[2] In deze studie is gebruik gemaakt van EQ-5D-5L vragenlijsten in week 4, week 26 en week 52. De utiliteiten voor actieve ziekte, remissie en relapse konden op deze geobserveerde studiedata worden gebaseerd door het gemiddelde van de utiliteiten van de 3 meetmomenten naar stadium en behandeling te berekenen. Daarbij is ook rekening gehouden met de verdeling van MPA en GPA binnen de twee behandelgroepen. De waardes zijn geconverteerd naar Nederlandse waardes op basis van het artikel van Versteegh et al.^[20] De utiliteit voor eindstadium nierfalen is gebaseerd op een studie van Lee et al.^[21] In **tabel 10** zijn de utiliteiten gerapporteerd die in het model zijn verwerkt. Er zijn verschillende utiliteiten gehanteerd voor avacopan en prednison in dezelfde gezondheidstoestand. Bij een relapse zijn de utiliteiten gelijk.

Tabel 10: Overzicht van de utiliteiten in het model

	Avacopan	Prednison	Bron
Actieve ziekte	0,720	0,727	Jayne et al. ^[2]
Remissie	0,799	0,795	Jayne et al. ^[2]
Relapse	0,720	0,720	Jayne et al. ^[2]
Eindstadium nierfalen			
Peritoneaaldialyse		0,530	Lee et al. ^[21]
Hemodialyse		0,443	Lee et al. ^[21]
Transplantie		0,712	Lee et al. ^[21]

De utiliteiten in **tabel 10** zijn vervolgens leeftijdsspecifiek gemaakt door deze te vermenigvuldigen met leeftijdsspecifieke waardes uit een studie van Versteegh et

al.^[20] Hierbij gaat de registratiehouder ervanuit dat de utiliteiten uit de ADVOCATE studie representatief zijn voor patiënten van 61-70 jaar oud en dat deze dus vermenigvuldigd moeten worden met een factor voor lagere en hogere leeftijden.

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen van het gebruik van prednison toegepast. Hierbij is er onderscheid gemaakt tussen acute bijwerkingen en langdurige bijwerkingen. Acute bijwerkingen worden 1 cyclus toegepast in het model. In tegenstelling tot de eerdere indiening van dit dossier waarbij langdurige bijwerkingen levenslang werden gemodelleerd, worden deze nu voor 52 weken toegepast. Zoals beschreven in **paragraaf 2.8.1**, kan het Zorginstituut de cijfers van de bijwerkingen niet verifiëren en daardoor dus ook niet beoordelen wat de correcte duren van de disutiliteiten zijn. In **tabel 11** zijn de disutiliteiten weergegeven.

Tabel 11: Overzicht van de disutiliteiten in het model

	Acuut (1 cyclus)	Langetermijn (52 weken)	Bron
Infectie	0,064	n.v.t.	Meerdere bronnen ^[22-28, 5]
Cardiovasculaire events	0,105	0,054	Di Tanna et al. ^[29]
Fracturen	0,191	0,083	Svedbom et al. ^[30] en Kanis et al. ^[31]
Bijwerkingen ogen	0,036	n.v.t.	NICE beoordeling TA751 ^[23]

De disutiliteit voor infecties is gebaseerd op een gewogen gemiddelde van verschillende soorten infecties, gebaseerd op meerdere bronnen.^[22-28, 5] De disutiliteiten voor cardiovasculaire bijwerkingen zijn gebaseerd op een studie van Di tanna et al.^[29]

De disutiliteiten voor fracturen zijn gebaseerd op een studie van Svedbom et al.^[30] Voor de verdeling van de verschillende soorten fracturen is gebruik gemaakt van een artikel van Kanis et al.^[31]

De disutiliteit voor bijwerkingen aan de ogen is gebaseerd op een NICE beoordeling (TA751).^[23] De registratiehouder geeft aan dat het gemiddelde van glaucoom en cataract gebruikt is.

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om toe te lichten of het effect van bijwerkingen op de kwaliteit van leven nu mogelijk dubbel in het model is meegenomen (aangezien dit mogelijk al invloed heeft gehad op de utiliteiten in **tabel 10**). De registratiehouder geeft aan dat dit erg onwaarschijnlijk is vanwege het kleine aantal deelnemers aan de klinische studie, de korte follow-up van de studie en de *recall* periode van 1 dag van de EQ-5D vragenlijst. Het Zorginstituut is het niet eens met deze onderbouwing.

2.8.3

Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren. De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. Alle kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2022.

Kosten binnen de gezondheidszorg

In de categorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaat uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaat uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn die geen directe relatie hebben met de ziekte.

Geneesmiddelenkosten

In **tabel 12** zijn de kosten van de geneesmiddelen weergegeven die zijn meegenomen in het model. De apotheekinkoopprijs van avacopan is €32 per tablet van 10 mg. De prijzen van de andere geneesmiddelen zijn gebaseerd op de Z-index van februari 2023.^[32] De toedieningskosten van intraveneuze medicatie zijn gebaseerd op een eerder pakketadvies van het Zorginstituut (van durvalumab) en bedragen €310,00.^[33] Voor orale middelen wordt er eenmalig €12,00 aan terhandstellingskosten gerekend.

Tabel 12: Prijzen van geneesmiddelen

Geneesmiddel	Dosering	Aantal per pakje	Prijs
Avacopan (oraal)	10 mg	1	€32,00
Rituximab (IV)	500 mg / 50 ml	1	€978,43
Rituximab (IV)	100 mg / 10 ml	2	€392,61
Cyclofosfamide (IV)	500 mg	1	€9,90
Cyclofosfamide (IV)	1000 mg	1	€16,55
Cyclofosfamide (oraal)	50 mg	50	€32,59
Azathioprine (oraal)	25 mg	30	€3,47
Azathioprine (oraal)	50 mg	30	€3,52
Prednison (oraal)	5 mg	30	€1,49
Prednison (oraal)	5 mg	1000	€48,89

IV: intraveneus

De aanbevolen dosering van intraveneuze rituximab is 375 mg/m² lichaamsoppervlak. De aanbevolen dosering voor intraveneuze cyclofosfamide is 15mg/kg. In het model is aangenomen dat patiënten gemiddeld 77 kg wegen en een lichaamsoppervlak van 1,92m² hebben (gebaseerd op de ADVOCATE studie).^[2] Er wordt in de base case analyse aangenomen dat er verspilling plaatsvindt van cyclofosfamide en rituximab. Er wordt dus gerekend met het gebruik van hele flacons.

De kosten per cyclus voor het gebruik van geneesmiddelen zijn weergegeven in **tabel 13**. In de tabel zijn ook de percentages voor de therapietrouw weergegeven. Op basis van de *clinical study report* is aangenomen dat de therapietrouw 86,4% is bij avacopan en 98,4% bij prednison. Bij de andere geneesmiddelen is een therapietrouw van 100% aangenomen.

Tabel 13: Kosten van geneesmiddelen per cyclus

	Dosering	Wanneer	Kosten per cyclus
Avacopan (therapietrouw: 86,4%)			
Cyclus 1-13	30 mg	Tweemaal daags	€4655,94
Cyclofosfamide (therapietrouw: 100%)			
Cyclus 1	15 mg/kg	Dag 1, 15	€8,60
Cyclus 2	15 mg/kg	Dag 29, 49	€8,60
Cyclus 3	15 mg/kg	Dag 70	€5,29
Cyclus 4	15 mg/kg	Dag 91	€5,29
Rituximab (therapietrouw: 100%)			
Cyclus 1	375 mg/m ²	Dag 1, 8, 15, 22	€6.261,82
Onderhoudsdosering per cyclus	500 mg	Elke 6 maanden	€151,00
Azathioprine (therapietrouw: 100%)			
Cyclus 4	Titratie tot 2 mg/kg/dag gedurende 2 weken	Startend in week 15 t/m week 52	€9,23
Cyclus 5-13			€9,86
	75 mg	Dag 99, 100, 101, 102	
	100 mg	Dag 103, 104, 105, 106	
	125 mg	Dag 107, 108, 109, 110, 111	
	150 mg	Dag 112, 113+	
Prednison (therapietrouw: 98,4%)			
Cyclus 1	Afnemend van 60 mg/dag	Dag 1 tot 140	€21,85
Cyclus 2			€17,14
Cyclus 3			€14,44
Cyclus 4			€13,10
Cyclus 5			€12,42
Cyclus 6			€12,42
	60 mg	Dag 1 tot 7	
	45 mg	Dag 8 tot 14	
	30 mg	Dag 15 tot 21	
	25 mg	Dag 22 tot 42	
	20 mg	Dag 43 tot 56	
	15 mg	Dag 57 tot 70	
	10 mg	Dag 71 tot 98	
	5 mg	Dag 99 tot 140	
	5 mg	Dag 141 tot 168	

De verdelingen van het gebruik van de verschillende geneesmiddelen zijn toegelicht in **tabel 4** in **paragraaf 2.7.1**. De uiteindelijke kosten per cyclus van de verschillende inductiebehandelingen zijn weergegeven in **tabel 14**.

Tabel 14: Kosten per inductiebehandeling per cyclus

Cyclus	Avacopan	Prednison
1^e inductiebehandeling		
1	€7.778,09	€3.130,15
2	€4.755,25	€99,31
3	€4.712,06	€56,12
4	€4.715,26	€64,01
5	€4678,22	€22,28
6	€4678,22	€22,28
2^e en 3^e inductiebehandeling (rituximab + prednison)		
1	€7.587,17	
2	€17,14	
3	€14,44	
4	€22,33	
5	€22,28	
6	€22,28	

De onderhoudsbehandeling, na het bereiken van remissie, wordt gemodelleerd voor 39 cycli. In paragraaf 2.7.1 is beschreven wat de verdeling is van de geneesmiddelen die ingezet worden tijdens de onderhoudsbehandeling, namelijk 60% azathioprine en 40% rituximab. In remissie 1 wordt gedurende 39 cycli de onderhoudsbehandeling gemodelleerd. In remissie 2 en remissie 3 zijn de totale kosten van de onderhoudsbehandeling in één keer gerekend in tunnel 2.6 en 3.6 (omdat er anders 39 *tunnel states* nodig zouden zijn).

Patiënten waarbij de inductiebehandeling uit avacopan bestond, krijgen tijdens de onderhoudsbehandeling bovenop rituximab of azathioprine nog 7 cycli avacopan. Hiermee komt de totale behandelduur van avacopan uit op 52 weken. Na 52 weken stoppen alle patiënten met de behandeling.

Patiënten die niet uit de relapse komen en die dus refractaire ziekte hebben, krijgen azathioprine en een lage dosis prednison voor de rest van de tijd in het model.

In **tabel 15** zijn de kosten van de onderhoudsbehandeling en de behandeling tijdens refractaire ziekte weergegeven.

Tabel 15: kosten per cyclus van de onderhoudsbehandeling en de behandeling tijdens refractaire ziekte

	Avacopangroep	Prednisongroep
Remissie 1		
cycli 7-13	€4.753,67	€111,81
cycli 14-26	€115,34	€115,34
cycli 27-45	€116,64	€116,64
Remissie 2 en 3*	€2.126,15	€2.126,15
Refractaire ziekte	€9,86	€9,86

*Deze kosten worden eenmalig toegepast in het model

Monitoringskosten per gezondheidstoestand

Patiënten met AAV moeten regelmatig op controle in het ziekenhuis komen. Hierbij wordt bloed afgenomen en de leverfunctie getest. In **tabel 16** zijn de prijzen van deze monitoring weergegeven.

Tabel 16: Prijzen van monitoring

	Prijs	Bron
Bloedtest	€13,66	Passanten prijslijst LUMC 2021 ^[34]
Leverfunctietest	€2,24	Kostenhandleiding ^[35]
Polikliniekbezoek	€97,36	Kostenhandleiding ^[35]

In **tabel 17** zijn de totale monitoringskosten per cyclus weergegeven. Het aantal benodigde monitoringsbezoeken en de hoeveelheid uitgevoerde tests zijn gebaseerd op een beoordeling van rituximab van NICE.^[36] Het Zorginstituut vraagt zich af hoe het kan dat patiënten bijvoorbeeld 13 keer bloedonderzoek en 12 keer een leverfunctietest ondergaan terwijl ze maar 2 keer naar de polikliniek komen (zie 'remissie' in tabel 17). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht dit toe te lichten. De registratiehouder geeft aan dat patiënten een afspraak kunnen hebben voor een bloed- of leverfunctietest zonder een afspraak voor een bezoek aan de polikliniek te hebben.

Tabel 17: Monitoringskosten per cyclus

	Behandeling	Monitoring per 6 maanden	Kosten per cyclus
Inductie	Met cyclofosfamide	22x bloedtest	€46,23
		13x polikliniek	€194,72
	Zonder cyclofosfamide	13x polikliniek	€194,72
Remissie	Azathioprine	13x bloedonderzoek	€27,32
		12x leverfunctietest	€4,14
		2x polikliniek	€29,96
Refractaire ziekte		13x bloedonderzoek	€27,32
		12x leverfunctietest	€4,14
		3x polikliniek	€44,94
Eindstadium nierfalen		22x bloedonderzoek	€46,23
		13x polikliniek	€194,72

Kosten van eindstadium nierfalen

De kosten van eindstadium nierfalen zijn gebaseerd op een Nederlandse studie van Mohnen et al. en zijn weergegeven in **tabel 18**.^[37] Voor de kosten van niertransplantatie wordt onderscheid gemaakt tussen het eerste jaar en vervolgjaren. De registratiehouder heeft hierbij gekeken hoe lang patiënten in de eindstadium nierfalen gezondheidstoestand in het model zitten en heeft op basis hiervan als het ware een gewogen gemiddelde van de kosten per jaar voor niertransplantatie berekend. Uit de output van het model blijkt dat patiënten gemiddeld 19 jaar in de eindstadium nierfalen gezondheidstoestand zitten. De gewogen gemiddelde kosten per jaar zijn op basis hiervan als volgt berekend: $((1 \cdot 101.986,47) + (18 \cdot 23.858,98)) / 19$. Het Zorginstituut merkt op dat dit modeltechnisch niet helemaal correct is maar neemt aan dat de impact op de ICER beperkt is en gaat daarom akkoord met deze aanpak.

In scenario analyses zijn verschillende categorieën van de dialysekosten uit het artikel van Mohnen et al. zijn weggelaten.^[37] Dit is gedaan omdat er mogelijk overlap zit tussen deze kosten en andere kosten in het model.

Tabel 18: Kosten van eindstadium nierfalen

	Kosten per jaar	Kosten per cyclus
Dialyse	€110.089,68	€8.439,46
Niertransplantatie		
eerste jaar	€101.986,47	€7.818,26
vervolgjaren	€23.858,98	€2.191,27

Kosten van bijwerkingen/ziekenhuisopnames

De kosten van de bijwerkingen in het model die veroorzaakt worden door het gebruik van prednison, zijn gebaseerd op meerdere bronnen.

De registratiehouder heeft ervoor gekozen om voor de kosten van bijwerkingen alleen te kijken naar bijwerkingen die resulteerden in ziekenhuisopnames (*serious adverse events*) in de ADVOCATE studie. Er wordt hierbij geen onderscheid gemaakt tussen het type bijwerking. Voor een dag ziekenhuisopname wordt €481,00 gerekend.^[35] In **tabel 19** zijn de aantallen ziekenhuisopnames met bijbehorende uren en kosten per behandeling en cyclus weergegeven. Deze kosten worden gedurende de hele behandelduur van beide behandelingen toegepast.

In een scenarioanalyse zijn kosten van bijwerkingen opgenomen die gerelateerd waren aan het gebruik van prednison. De categorieën die hierbij gehanteerd worden zijn infecties, cardiovasculaire events, fracturen en bijwerkingen aan de ogen. Zie **bijlage II** voor meer informatie.

Tabel 19: kosten van ziekenhuisopnames gerelateerd aan de inductiebehandelingen

	Avacopan	Prednison
Gemiddeld aantal ziekenhuisopnames per patiënt per jaar	0,45	0,60
Gemiddelde opnameduur	14,82 dagen	16,91 dagen
Gemiddelde jaarlijkse kosten	€3214,93	€4843,35
Gemiddelde kosten per cyclus	€247,30	€372,57

Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De registratiehouder heeft mantelzorgkosten en reiskosten meegenomen in het model.

Mantelzorg

De hoeveelheid mantelzorg die patiënten met AAV gebruiken, is gebaseerd op een studie van Nguyen et al.^[38] In deze studie is geëvalueerd wat de economische impact en zorglast is van mantelzorgers van patiënten met systemische vasculitis in de Verenigde Staten. De uren zijn vermenigvuldigd met kosten per uur mantelzorg (€16,67) op basis van de kostenhandleiding.^[35] De kosten van mantelzorg zijn weergegeven in **tabel 20**.

Tabel 20: Mantelzorgkosten per gezondheidstoestand

Gezondheidstoestand	Aantal uren per week	Kosten per cyclus	Bron
Remissie	6,0	€400,13	Nguyen et al. ^[38]
Actieve ziekte en relapse	32,0	€2134,03	Nguyen et al. ^[38]
Refractaire ziekte en eindstadium nierfalen	16,0	€1067,01	Aanname: de helft van actieve ziekte/relapse

Reiskosten

De registratiehouder heeft reiskosten meegenomen in het model voor intraveneuze behandelingen (welke in het ziekenhuis plaatsvinden) en voor monitoringsbezoeken aan het ziekenhuis. Er is aangenomen dat de reisafstand gemiddeld 7 km is^[35] en dat 1/3 van de patiënten met de auto naar het ziekenhuis gaat, 1/3 van de patiënten met de taxi en 1/3 met de taxi. De reiskosten zijn weergegeven in **tabel 21**.

Tabel 21: Reiskosten

	Eenheden
Prijs per km (auto/openbaar vervoer)	€0,23
Parkeerkosten	€3,59
Taxi basistarief	€3,53
Taxi prijs per kilometer	€3,19
Aantal km	7
Reiskosten per ziekenhuisbezoek	€10,87

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

Productiviteitskosten

Voor het berekenen van de kosten van productiviteitsverliezen, is er gebruik gemaakt van de frictiekostenmethode. Er is aangenomen dat men op 67-jarige leeftijd met pensioen gaat. Uit cijfers van het CBS blijkt dat de Nederlandse bevolking gemiddeld 31 uur per week werkt.^[39] Op basis van een Franse studie is aangenomen dat 56% van de AAV-populatie bij instroom in het model werkt en dat daarvan 67% fulltime werkt.^[40]

Er wordt aangenomen dat AAV-patiënten in remissie gemiddeld 21 uur per week werkt (31 uur*67%). Dit betekent dat er een productieverlies van 10 uur plaatsvindt tijdens remissie. De registratiehouder neemt verder aan dat patiënten tijdens actieve ziekte/relapse zich 4 uur werken. Dit is gebaseerd op wat er is aangenomen omtrent de uren mantelzorg (32 uur/16 uur= factor 5; 21 uur/factor 5= 4 uur). Wanneer patiënten weer remissie bereiken, werken zij weer 21 uur. Bij refractaire ziekte en eindstadium nierfalen wordt aangenomen dat patiënten stoppen met werken. Op basis van de kostenhandleiding is aangenomen dat de kosten per uur €35,02 bedragen.^[35] Er is een frictieperiode van 14,49 weken gebruikt in de berekeningen. De kosten van productiviteitsverliezen zijn weergegeven in **tabel 22**.

Tabel 22: Kosten van productiviteitsverliezen

Gezondheids-toestand	Aantal uur werk per week	Productiviteits-verlies	Periode	Totale kosten productiviteits-verlies per cyclus
Remissie	21	0	n.v.t.	€0
Actieve ziekte, relapse	4	16	64 uur per cyclus	€1.575,84
Refractaire ziekte/ eindstadium nierfalen	0	21	304 uur per 14,49 weken frictieperiode	€5.708,50

Indirecte medische kosten

Er zijn geen indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren opgenomen in het model. De registratiehouder geeft aan dat gezien de beperkte hoeveelheid gewonnen levensjaren, de toevoeging van indirecte medische kosten in gewonnen levensjaren niet veel effect op de uitkomsten zal hebben. Het Zorginstituut gaat hiermee akkoord.

2.8.4

Modelaannames

In **tabel 23** worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 23: Overzicht van de modelaannames in de base case analyse

Aanname		Paragraaf
Patiëntkarakteristieken en effectiviteit inductiebehandelingen	Patiëntkarakteristieken en effectiviteit zijn afgeleid van de ADVOCATE studie. Door het herwegen van de verdeling MPA en GPA in het model is de gemodelleerde populatie representatief voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.	2.1
Modelstructuur	De modelstructuur reflecteert het klinische pad van nieuw gediagnosticeerde patiënten en patiënten met een relapse. Het reflecteert de volgorde van gezondheidsstadia (remissie, relapse, eindstadium nierfalen, sterfte)	2.7.1
Aantal inductiebehandelingen	Hoewel er heterogeniteit is in de patiëntenpopulatie, ondergaat gemiddeld een AAV-patiënt 3 inductiebehandelingen gedurende zijn/haar leven.	2.7.1
Aantal behandelingen met avacopan	Patiënten worden 1 keer door middel van avacopan behandeld. Er zijn namelijk geen gegevens beschikbaar van de effecten van avacopan wanneer het een tweede keer ingezet wordt.	2.7.1
eGFR en eindstadium nierfalen	De eGFR wordt beïnvloed door de gezondheidstoestand waar de patiënt zich in bevindt. Het baseline risico op eindstadium nierfalen is gebaseerd op de studie van Dirikgil et al. ^[3] Het ontwikkelen van eindstadium nierfalen wordt gedreven door de eGFR.	2.8.1
Bijwerkingen door prednison	De kansen op bijwerkingen van prednison zijn gebaseerd op de ADVOCATE studie	2.8.1
2 ^e en 3 ^e inductiebehandeling	Er is aangenomen dat de 2 ^e en 3 ^e inductiebehandeling niet meer bestaat uit cyclofosfamide maar uit rituximab	2.7.1
Infecties en infectie-gerelateerde sterfte	Uit de ADVOCATE studie bleek dat patiënten die avacopan kregen, minder infecties hadden dan patiënten die prednison kregen. Er is aangenomen dat de helft van alle sterfte bij AAV veroorzaakt wordt door infecties.	2.7.1
Duur van behandelings-effect	Het behandelings-effect van avacopan duurt 60 weken. Dit is gebaseerd op de ADVOCATE extensie studie.	2.7.1

2.9 Validatie

2.9.1 *Validatie van het conceptuele model*

Vifor Pharma heeft zelf een *global model* ontwikkeld dat is gevalideerd door Nederlandse klinische experts. Op basis van input van de klinische experts zijn er wijzigingen aangebracht in het model om zo beter de Nederlandse praktijk te reflecteren. Uit de notulen van de adviesraad is gebleken dat de klinische experts zich kunnen vinden in de gekozen modelstructuur.

De registratiehouder geeft aan dat er in de wetenschappelijke literatuur geen studies zijn gevonden waarin de AAV-populatie is gemodelleerd. Wel is er een rapport van de NICE gevonden waarin de (kosten)effectiviteit van rituximab bij AAV-patiënten gemodelleerd en geëvalueerd is.^[36] Dat model bevatte de volgende gezondheidstoestanden: remissie, relapse, ongecontroleerde ziekte en overlijden.^[36]

2.9.2 *Validatie van de input data*

Klinische experts hebben bijgedragen aan het aanleveren van literatuur waarin de Nederlandse zorg omtrent AAV onderzocht was. Ook hebben zij studies aangeleverd voor de aannahme van de lagere kans op het krijgen van een relapse naarmate een patiënt al enige tijd in remissie is. In de notulen is echter niet terug te lezen welke studies dit zijn. Het Zorginstituut merkt ook op dat klinische experts de studie van Brix et al. hebben genoemd waarin ze laten zien dat de hazard ratio op het krijgen van eindstadium nierschade 0,96 is per eenheid eGFR,^[9] wat hoger is dan wat er nu in het model is gebruikt (hazard ratio: 0,90).

2.9.3 *Technische validatie*

De kwaliteit van het model is gecontroleerd door een externe partij (PHMR).

2.9.4 *Output validatie*

De registratiehouder heeft de modeluitkomsten gevalideerd aan de hand van 4 publiceerde studies. De eerste studie is een gepoolde analyse van 4 Europese klinische studies waarbij renale uitkomsten op de lange termijn zijn geschat.^[41] De patiëntkarakteristieken in deze studie waren vergelijkbaar met de ADVOCATE studie. In een Nederlandse studie van De Joode et al. waarin AAV-patiënten van 1990 tot 2007 geobserveerd zijn, is de impact van nierschade op de overleving onderzocht.^[11] Ook deze studiepopulatie is vergelijkbaar met de ADVOCATE studie. In een andere Nederlandse studie, van Hilhorst et al., werden 181 patiënten 30 jaar gevolgd (van 1979 tot 2009).^[42] De meest recente Nederlandse studie die gebruikt is voor de externe validatie is van Dirikgil et al. is onderzocht hoe AAV patiënten behandeld en is gekeken naar belangrijke klinische uitkomsten.^[3] Qua leeftijd en geslacht komt deze studiepopulatie goed overeen met de ADVOCATE studie. Echter, de verdeling GPA en MPA en de verdeling van de ANCA-status zijn verschillend. In **tabel 24** is een overzicht te zien van de patiëntkarakteristieken van de genoemde studies.

De registratiehouder geeft aan dat het lastig is om uitkomsten van de verschillende studies met elkaar te vergelijken omdat de studiepopulaties vaak heterogeen zijn en uitkomsten worden niet altijd op dezelfde manier gerapporteerd. Daarnaast is ook vaak de lengte van de follow-up van de studies verschillend.

Tabel 24: Patiëntkarakteristieken van verschillende gepubliceerde studies en de ADVOCATE studie

	Wester Trejo et al. ^[41]	Hilhorst et al. ^[42]	De Joode et al. ^[11]	Dirikgil et al. ^[3]	ADVOCATE	
Behandeling	Onbekend	Onbekend	Onbekend	Verschillende	AVA	GC
Aantal patiënten	535	98 ('01-'09)	273		166	164
Gemiddelde leeftijd	57,7	61	Renaal:58 Niet renaal:52	61 (bij diagnose)	61,2	60,5
Man, %	54	n.v.t.	58	56	59,0	53,7
ANCA						
PR3, %	54	38	Onbekend	60	43,4	42,7
MPO, %	38	60	Onbekend	33	56,6	57,3
Negatief/onbekend	5	n.v.t.	Onbekend	7	n.v.t.	n.v.t.
Diagnose						
GPA, %	53	n.v.t.	62	73	54,8	54,9
MPA, %	43	n.v.t.	25	24	45,2	45,1
RLV, %	4	n.v.t.	13	Onbekend	n.v.t.	n.v.t.
BVAS	Onbekend	18	Renaal: 23 Niet renaal: 13	Onbekend	16,3	16,2
Patiënt populatie	Nieuw gediagnosticeerd	Onbekend	Nieuw gediagnosticeerd~78% renaal	AAV	Nieuw gediagnosticeerd en relapse ~80% renaal	
Renale vervangings-therapie	Onbekend	8,2%	23%	Onbekend	Onbekend	

GC: glucocorticoiden (prednison)

In de literatuur is te zien dat de overleving van patiënten met AAV sterk is verbeterd.^[42] In **tabel 25** zijn de overlevingscijfers van verschillende studies en van het model te zien. In de tabel is onder andere te zien dat de overleving uit de meest recente studie het hoogste is.^[3]

Tabel 25: Externe validatie van de overleving

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 5	Jaar 10
Modellschatting (prednisongroep)	98,7%	98,0%	95,1%	86,6%
Hilhorst et al. ^[42] (2001-2009)	88,5%	84,8%	76,9%	n.v.t.
De Joode ^[11] (1990-2007)	90,0%	n.v.t.	83,0%	74,0%
Wester Trejo et al. ^[41] (1995-2002)	n.v.t.	n.v.t.	75,0%	n.v.t.
Dirikgil et al. ^[3] (2008-2018)	n.v.t.	n.v.t.	96,5%	n.v.t.

Voor eindstadium nierfalen is er een vergelijking gemaakt met de recente Nederlandse studie van Dirikgil et al. (zie **tabel 26**).^[3] Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de kans op het ontwikkelen van eindstadium nierfalen gebaseerd op deze Nederlandse studie.^[3] Het Zorginstituut heeft de prevalentie van eindstadium nierfalen van het model weergegeven in **tabel 26** om deze uitkomsten te valideren.

Tabel 26: Externe validatie van de prevalentie van eindstadium nierfalen

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4	Jaar 5
Modellschatting (prednisongroep)	1,3%	2,5%	3,9%	5,5%	7,0%
Hilhorst et al. ^[42] (2001-2009)	Niet gerapporteerd				
De Joode ^[11] (1990-2007)	6% in 88 maanden tijd (7,3 jaar)				
Wester Trejo et al. ^[41] (1995-2002)	19,7% bij een mediane follow-up van 5,2 jaar				
Dirikgil et al. ^[3] (2008-2018)	3,9% (9/230)	4,8% (11/230)	5,2% (12/230)	6,5% (15/320)	7,0% (16/320)

De registratiehouder heeft de resultaten van het ingediende model ook vergeleken met het model wat ze bij NICE ingediend hebben. Aangezien het model wat bij NICE ingediend is, grotendeels overeenkomt met het model wat ZIN eerder heeft afgekeurd, heeft het Zorginstituut de output van het NICE-model hier niet gepresenteerd.

2.10 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.10.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Er zijn univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd om te onderzoeken welke variabelen een grote invloed hebben op de ICER. De variabelen zijn afzonderlijk aangepast op basis van de standaardfout of 95%-betrouwbaarheidsinterval (wanneer dit bekend was) of $\pm 20\%$ variatie rondom het gemiddelde. In **tabel A2** is een overzicht te zien van de variabelen die zijn meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyses. Bij de initiële beoordeling van avacopan heeft het Zorginstituut de registratiehouder verzocht om de kosten van de verschillende doseringen van een geneesmiddel niet los van elkaar te analyseren maar tegelijk (per geneesmiddel). Dit geldt voor zowel de univariate gevoeligheidsanalyses als voor de probabilistische gevoeligheidsanalyse. De registratiehouder heeft vervolgens de kosten van de verschillende geneesmiddelen uit de univariate gevoeligheidsanalyses gehaald. Het Zorginstituut concludeert dat deze variabelen alsnog in de univariate gevoeligheidsanalyses opgenomen hadden moeten worden.

2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Naast de univariate gevoeligheidsanalyses heeft de registratiehouder een probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) uitgevoerd. Voor de PSA heeft de registratiehouder 5000 simulaties gerund. Waar mogelijk is er gebruik gemaakt van de standaardfout of het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de inputvariabele. Wanneer deze informatie niet beschikbaar was, werd er aangenomen dat de standaardfout 20% van de gemiddelde waarde was. In **tabel A2** zijn de variabelen en de gekozen distributies weergegeven. Het Zorginstituut merkt op dat de variabele 'eGFR afname bij relapse' en de behandelduren niet in de PSA zijn opgenomen en vindt dat niet acceptabel. Daarnaast is het Zorginstituut van mening dat de variabele 'drug wastage' die nu is opgenomen in de PSA hier niet in thuis hoort. De registratiehouder geeft aan dat de variabele voor de afname van de kans op een relapse over de tijd niet meegenomen is in de PSA omdat dit zorgde voor

non-lineaire uitkomsten. Het Zorginstituut vindt dit geen logische redenatie en is van mening dat deze variabele in de PSA opgenomen had moeten worden.

2.10.3 Scenarioanalyses

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd zijn weergegeven in **tabel 27**. Additioneel heeft de registratiehouder nog het effect van verschillende hazard ratio's voor de associatie tussen de eGFR en het risico op eindstadium nierfalen in scenarioanalyses onderzocht. Hierbij is er gebruik gemaakt van verschillende bronnen die uit het literatuuronderzoek naar voren zijn gekomen (zie **paragraaf 2.11**).

In de scenarioanalyses zijn een aantal subgroepanalyses verwerkt (ook weergegeven in **tabel 27**). Hierin zijn de transitiekansen tussen de verschillende gezondheidsstadia, de kansen op ziekenhuisopnames en de utiliteiten aangepast op basis van gegevens van de ADVOCATE studie. Het effect van avacopan en prednison op de eGFR is hierbij niet aangepast. In **tabel A3** zijn de gegevens weergegeven waarop de transitiekansen in de subgroepanalyses gebaseerd zijn.

Tabel 27: Overzicht van de scenarioanalyses

Item	Base case analyse	Scenarioanalyse
Tijdshorizon	Levenslang	5 jaar 10 jaar 20 jaar 30 jaar
Disconteringsvoet kosten	4,0%	0,0% 5,0%
Disconteringsvoet effecten	1,5%	0,0% 3,0%
Populatie	Populatie van de ADVOCATE studie	Nieuw-gediagnosticeerd Relapse MPA GPA PR3+ MPO+ Rituximab achtergrondtherapie Cyclofosfamide achtergrondtherapie
Behandelduur avacopan	Inductie + 6 maanden onderhoudsbehandeling (dus 52 weken)	Inductie + 18 maanden onderhoudsbehandeling Inductie + 24 maanden onderhoudsbehandeling
Medicatieverspilling	Ja	Nee (voor rituximab en cyclofosfamide)
Bron voor baseline risico eindstadium nierfalen	7% na 5 jaar op basis van Dirikgil et al. ^[3]	CPRD data ^[5] , Robson et al. ^[6]
Hazard ratio voor de link tussen eGFR en eindstadium nierfalen	0,90	0,36 0,96
Afname eGFR bij relapse	10 ml/min	20 ml/min
Mantelzorgkosten	Ja	Nee
Aantal uren mantelzorg per week tijdens actieve ziekte en relapse	32 uur	16 uur
Productiviteitsverlies	Ja	Nee

Utiliteiten	Behandelingspecifiek, behalve bij relapse	Niet behandelingspecifiek Behandelingspecifiek bij alle gezondheidsstadia
Disutiliteiten door bijwerkingen	Ja, maximaal 52 weken	Nee Ja, gehele tijdshorizon
Duur van het behandelingseffect van avacopan	60 weken	52 weken Levenslang
Afname van het risico op een relapse over de tijd	72% na 3 jaar	0% 80%
Toename van het risico op relapse neemt na elke relapse toe	30% toename	Geen toename 50% toename
Voorkomen infecties door avacopan	ADVOCATE	CPRD
Herbehandeling met avacopan	Nee	1 keer
% gebruik van avacopan in combinatie met rituximab	40% rituximab	33,3% rituximab
Duur van de onderhoudsbehandeling	3 jaar	2 jaar 4 jaar
Toediening van rituximab en cyclofosfamide (% oraal)	0% rituximab en 80% cyclofosfamide	0% rituximab en 66,7% cyclofosfamide
Therapietrouw	Ja	Nee
Gebruik van prednison naast avacopan	Ja	Nee
Kosten van bijwerkingen	Op basis van ziekenhuisopnames ADVOCATE studie	Op basis van de literatuur
Effect van avacopan op ziekenhuisopnames	Maximaal 52 weken	Levenslang
Kansen eindstadium nierfalen tijdens 2 ^e en 3 ^e inductie	Gelijk aan elkaar, onafhankelijk van eerdere behandeling	Afhankelijk van behandeling 1 ^e inductie Gelijk voor alle inducties en behandelingen
Kosten eindstadium nierfalen	Alle kosten uit artikel Mohnen et al. ^[37]	Alleen dialyse Alle kosten (zonder transplantaties) Alleen dialyse gerelateerd (zonder transplantaties)
Aanpassing van de sterfte	Afname op basis van ADVOCATE	Afname op basis van CPRD ^[5]
Mortaliteitsratio eindstadium nierfalen	6,6	7,4 8,8
Hazard ratio mortaliteit ANCA	Op basis van Wallace et al. ^[14, 15]	Op basis van CPRD ^[5]

2.10.4 Value Of Information (VOI) analyse

De registratiehouder heeft geen Value of Information analyse uitgevoerd. Het Zorginstituut gaat hier mee akkoord.

Conclusie gevoeligheids- en scenarioanalyses: Er ontbreken een paar belangrijke variabelen in de gevoeligheidsanalyses.

2.11 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft meerdere literatuuronderzoeken uitgevoerd (in november 2020) om relevante informatie omtrent klinische uitkomsten, economische uitkomsten en de ziektelast van AAV. Hierover zijn drie uitgebreide rapporten geschreven die zijn aangeleverd door de registratiehouder. Daarnaast heeft de registratiehouder gezocht naar literatuur die specifiek is voor Nederland met betrekking tot kosteneffectiviteit, kwaliteit van leven en zorgkosten/zorggebruik van AAV-patiënten. Echter, over geen van deze drie onderwerpen is er literatuur gevonden waarbij er gekeken is naar Nederlandse patiënten. Ook heeft de registratiehouder op de website van het Zorginstituut gezocht naar eerdere rapporten met betrekking tot geneesmiddelen voor AAV patiënten, welke niet zijn gevonden. Voor het modelleren van eindstadium nierfalen heeft de registratiehouder ook een literatuuronderzoek uitgevoerd.

Eindstadium nierfalen

De registratiehouder geeft aan dat er uitgebreid literatuuronderzoek is gedaan naar bronnen om eindstadium nierfalen te kunnen modelleren. Dit onderzoek was uitgesplitst in drie onderwerpen: 1) de afname in eGFR bij een relapse, 2) de link tussen eGFR en eindstadium nierfalen, en 3) de kans op eindstadium nierfalen. De registratiehouder heeft de onderzoekssyntaxen aangeleverd met daarbij drie PRISMA diagrammen en gegevens van de belangrijkste gevonden studies. De geïncludeerde studies zijn geprioriteerd op basis van verschillende criteria, namelijk: de periode van de data, aantal patiënten, de specifieke AAV populatie en etniciteit. Recentere studies met grotere patiëntenpopulatie kregen de voorkeur boven oudere studies met kleine patiëntaantallen. Studies waarin de AAV-populatie is onderzocht in plaats van subgroepen en studies met een internationale populatie werden ook geprioriteerd. In **tabel 28** zijn de uitkomsten van het literatuuronderzoek weergegeven.

Tabel 28: Resultaten van het literatuuronderzoek

	Studie	Uitkomst	Periode	N	Populatie	Land
Afname eGFR bij relapse						
1	De Joode et al. 2013	8±4 ml/min	1990-2007	273	Vasculitis	Nederland
2	Karras et al. 2017	8-12 eenheden afname eGFR	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
3	Slot et al. 2003	11±11 ml/min	1982-1996	85	Vasculitis – ernstige nierziekte	Nederland
Link tussen eGFR en eindstadiumnierfalen						
1	Brix et al. 2018	0,96 (0,93-0,98)	2000-2015	115	Glomeronephritis	Duitsland
2	Zoshima et al. 2020	0,49 (0,33-0,71)	2001-2008	146	Glomeronephritis	Japan
3	Bitton et al. 2020	0,36 (0,25-0,51)	2003-2013	113	Vasculitis	Frankrijk
4	Ford et al. 2014	0,66 (0,52-0,84)	1993-2011	120	Vasculitis	Australië
5	Kantaukaité et al. 2018	0,58 (0,02-3,94)	1999-2015	73	Glomeronephritis	Lithouwen
6	Menez et al. 2018	0,91 (0,85-0,98)	Onbekend	50	Glomeronephritis	Multi
7	Lee et al. 2014	eGFR>10 (versus <10)	1985-2011	155	Ernstige nierfalen	VS

		0,25 (0,08-0,81)				
8	Cui et al. 2011	0,86 (0,78-0,96)	1998-2008	221	Anti-glomerulair basement membraan	China
9	Gopaluni et al. 2019	0,90 (0,87-0,93)	1995-2002 + lange termijn	354	Vasculitis	4 EUVAS studies
10	Iwakieri et al. 2013	0,97 (0,87-0,93)	2000-2010	122	Glomeronephritis	Japan
11	Han et al. 2015	4,15 (1,45-11,86)	2004-2013	92	Snel progressieve glomeronephritis	China
Kans op eindstadium nierfalen						
1	Karras et al. 2018	25-30% na 5 jaar	n.v.t.	n.v.t.	Vasculitis	n.v.t.
2	Brix et al. 2018	20,9% (mediane follow-up 34 mnd)	Onbekend	115	Glomeronephritis	VK
3	Oristrell et al. 2021	19,2% (mediane follow up 9 jaar)	Onbekend	99	Vasculitis	Spanje
4	Segelmark et al. 2013	20%	n.v.t.	n.v.t.	Vasculitis	n.v.t.
5	Corral-Gudino et al. 2011	34%	n.v.t.	60	Vasculitis	China
6	Muhktyar et al. 2008	7% na 12 mnd 14% na 5 jaar 19% na 38 mnd 23% na 15 mnd	n.v.t.	n.v.t.	Vasculitis	n.v.t.
7	Göçeroğlu et al. 2016	10,6% na 5 jaar	1995-2006	179	Vasculitis	Europa
8	Lee et al. 2014	32% na 5 jaar	1985-2011	155	Vasculitis	VS
9	Gopaluni et al. 2019	13% na 5,7 jaar	1995-2002	354	Vasculitis	4 EUVAS studies
10	Geetha et al. 2011	20-40%	n.v.t.	n.v.t.	Vasculitis	n.v.t.
11	Göçeroğlu et al. 2016	20-40%	n.v.t.	n.v.t.	Vasculitis	n.v.t.
12	Crnogorac et al. 2017	29,6% (mediane follow-up 25 mnd)	2003-2013	81	Glomeronephritis	Kroatië
13	Aasarød et al. 2000	22,8% (mediane follow-up 41,5 mnd)	1988-1998	108	Glomeronephritis	Noorwegen
14	Koldingsnes et al. 2002	17,9% (mediane follow-up 56,5% mnd)	1984-2000	56	Vasculitis	Noorwegen
15	Robson et al. 2015	6,4% na 6 mnd 13,9% na 87 mnd	1995-2009	735	Vasculitis	6 EUVAS studies
16	Booth et al. 2003	18% (mediane follow-up 3,1)	1995-2000	246	Glomeronephritis	VK

		jaar)				
17	Berden et al. 2010	25% (follow-up 3,1 jaar)	n.v.t.	100	Glomeronephritis	Europa
18	Slot et al. 2003	19% (5+ jaar)	1982-1996	64	Glomeronephritis	Nederland
19	Moiseev et al. 2017	14% na 7,3 jaar 20% follow-up 5 jaar 26% follow-up 34 mnd	n.v.t.	n.v.t.	Vasculitis	n.v.t.

Kosteneffectiviteitsstudies

Het Zorginstituut heeft in een van de drie rapporten over de literatuuronderzoeken van Vifor Pharma (uitgevoerd door PHMR) een overzicht gevonden van gepubliceerde economische modellen. Zie **tabel 29** voor dit overzicht.

Tabel 29: Overzicht van gepubliceerde kosteneffectiviteitsstudies

Studie (jaar)	Land	Samenvatting model	Patiëntenpopulatie	Interventies	QALYs	Totale directe kosten	ICER
Harland (2014) ^[43]	VK	Markov model (complete remission, non-remission, uncontrolled disease, death)	Patiënten met ernstige GPA en MPA	1) Rituximab + glucocorticoïden 2) cyclofosfamide + glucocorticoïden	0,306 (incrementeel)	£3700 (incrementeel)	£12.100
Ndir (2010) ^[44]	Frankrijk	Budgetimpact model	Patiënten met GPA	1) Rituximab 2) Cyclofosfamide	Niet gerapporteerd	Scenario I: rituximab voor 10% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten en 50% van de patiënten met een relapse: €900.000 in 5 jaar (incrementeel) Scenario II: rituximab voor 100% van de patiënten met een relapse: €2 miljoen over 5 jaar (incrementeel)	n.v.t.
NICE (2014) [TA308] ^[36]	VK	Markov model (non-remission, complete remission, uncontrolled disease, death), cycli van 6 maanden	Patiënten met ernstige actieve GPA en MPA	1) Rituximab + glucocorticoïden 2) cyclofosfamide + glucocorticoïden	Fabrikant: 1) 8,18 2) 8,02 Herziene analyse (ERG): 1) 8,03 2) 8,19	Fabrikant: 1) £100.874 2) £99.087 Herziene analyse: 1) £95.819 2) £97.210 ERG: 1) £22,821 2) £18.927	Fabrikant: £10.989 Herzien: £8544 ERG: £12.075
SMC (2013) [ID: 894/13] ^[45]	VK	Markov model (non-remission, complete remission, uncontrolled disease, death). Levenslange tijdshorizon	Patiënten met ernstige actieve GPA en MPA	1) Rituximab + glucocorticoïden 2) cyclofosfamide + glucocorticoïden	0,163 (incrementeel)	£1391 (incrementeel)	£8544

Montante (2019) ^[46]	Frankrijk	Algemeen lineair model (om te testen welke variabelen invloed hebben op de kosten)	Patiënten met GPA, MPA or renaal-beperkte AAV aan het begin van de bereikte remissiefase	1) Rituximab (in combinatie met cyclofosfamide en glucocorticoïden) 2) azathioprine (in combinatie met cyclofosfamide en glucocorticoïden)	1) 1,522 2) 1,438	1) €13.387 2) €10.217	€37.782
------------------------------------	-----------	--	--	---	----------------------	--------------------------	---------

ERG: evidence review group

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (**tabel 30**) voor de huidige patiëntgroep. De ziektebelasting is berekend met de proportional shortfall methode. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,1 en 0,4 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 30. Berekening ziektebelasting

Resterende QALYs met standaard behandeling	14,43
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	20,08
Absoluut QALY verlies (fair innings)	5,88
Proportional shortfall	0,33

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met avacopan resulteert in een winst in levensjaren (gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven) ten opzichte van prednison (zie **tabel 31**).

Tabel 31: Incrementele effecten van behandeling met avacopan versus prednison

	avacopan	prednison	incrementeel
Met discontering (1,5%)			
Levensjaren (LYs)	17,05	16,94	0,11
QALYs	12,31	12,20	0,11
Zonder discontering			
Levensjaren (LYs)	20,22	20,08	0,13
QALYs	14,45	14,43	0,13

In **tabel 32** is te zien hoeveel tijd patiënten in elke gezondheidstoestand doorbrengen.

Tabel 32: Overzicht van de tijd die patiënten in de verschillende gezondheidstoestanden doorbrengen

	avacopan	prednison
Actieve ziekte	0,32	0,32
Remissie 1	5,57	5,15
Relapse 1	4,27	4,35
Remissie 2	3,23	3,28
Relapse 2	1,50	1,53
Remissie 3	0,81	0,82
Relapse 3	2,25	2,30
Eindstadium nierfalen	2,24	2,30

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met avacopan resulteert in €38.233 extra kosten (verdisconteerd). Zie **tabel 33** voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. In de tabel is te zien dat er voornamelijk kosten omtrent eindstadium nierfalen (dialyse en niertransplantaties) voorkomen worden wanneer er met avacopan behandeld wordt.

Tabel 33: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van avacopan versus prednison

	avacopan	prednison	incrementeel
Met discontering (4%)			
Geneesmiddelen	€63.771	€15.535	€48.236
Monitoring	€13.936	€13.889	€47
Eindstadium nierfalen	€141.841	€145.966	€ -4.125
Ziekenhuisopnames	€56.596	€57.357	€-761
Mantelzorg	€206.0223	€208.934	€ -2.711
Productiviteitsverlies	€32.565	€33.961	€ -1.396
Totale kosten	€514.932	€475.642	€39.290
Zonder discontering			
Geneesmiddelen	€67.379	€18.135	€49.244
Monitoring	€20.324	€20.208	€116
Eindstadium nierfalen	€237.401	€243.316	€-5.914
Ziekenhuisopnames	€85.806	€86.267	€-461
Mantelzorg	€326.582	€329.772	€-3.190
Productiviteitsverlies	€37.017	€38.590	€-1.573
Totale kosten	€774.510	€736.287	€38.223

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €374.578 per gewonnen levensjaar en €365.614 per QALY ten opzichte van prednison (zie **tabel 34**).

Tabel 34: Incrementele kosteneffectiviteit van avacopan versus prednison

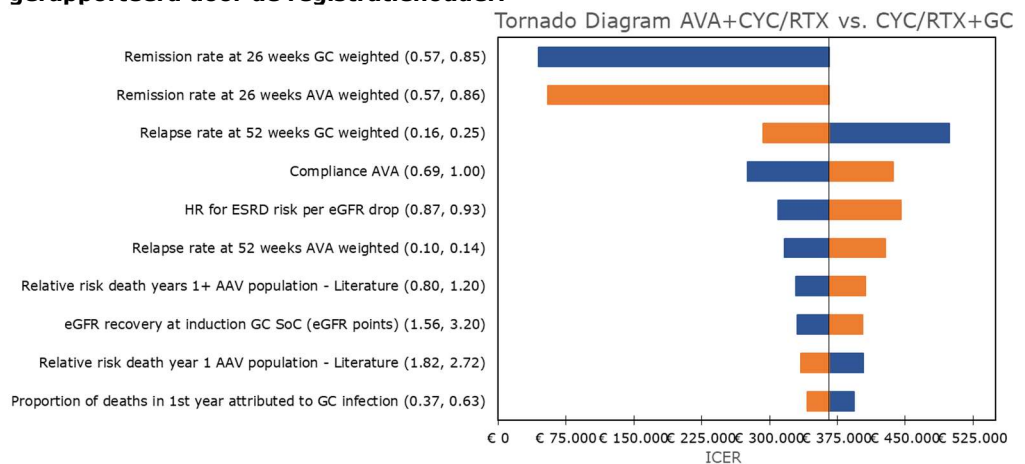
Met discontering	
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€374.578
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€365.614
Zonder discontering	
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€283.790
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€284.215

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Figuur 5 en tabel A4 (in te bijlage) geven de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Hierin zijn alleen de tien belangrijkste parameters te zien. De ICER varieerde van een negatieve waarde tot €498.521. De negatieve ICERs hadden een verlies aan QALYs tegen meer kosten. De negatieve ICERs zijn niet weergegeven in **figuur 5**. Met name de kans op remissie bij 26 weken van zowel avacopan als prednison heeft veel invloed op de ICER. Ook is de zien dat de kans op een relapse bij prednison, de compliance rate en de hazard ratio voor eindstadium nierfalen per eenheid afname eGFR veel invloed hebben op de ICER.

Figuur 5: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.



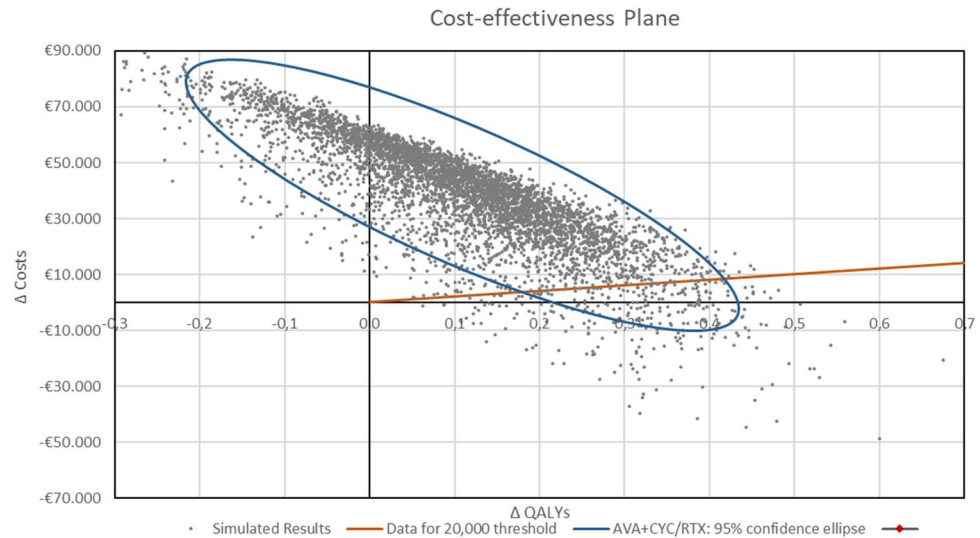
AVA: avacopan, GC: glucocorticoiden

3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

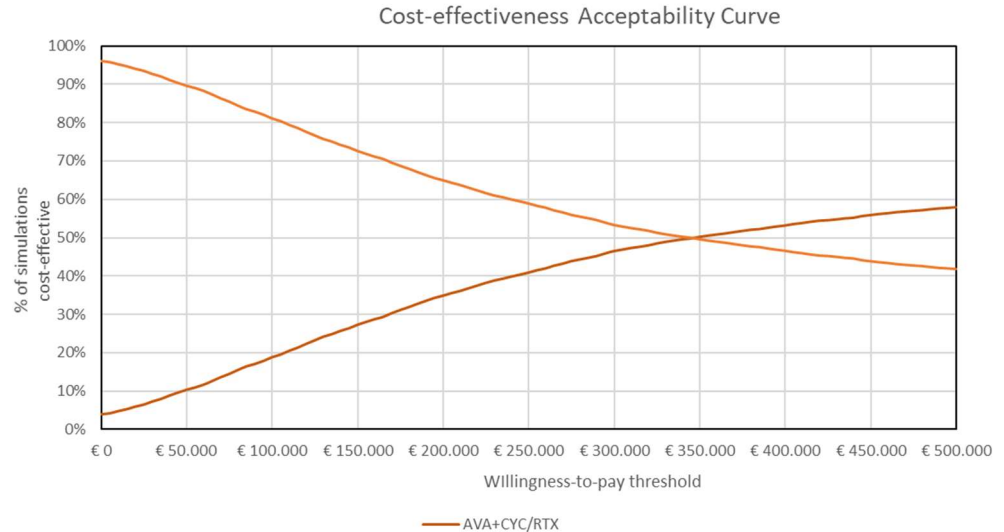
Figuur 6 en 7 geven de resultaten van de PSA weer. De *cost-effectiveness plane* in **figuur 6** geeft de verdeling van de 5000 simulaties weer. De *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) in **figuur 7** geeft weer wat de kans is dat de behandelingen kosteneffectief zijn bij verschillende referentiewaardes. Het Zorginstituut ziet in het model dat bij een referentiewaarde van €20,000 per QALY de kans dat avacopan kosteneffectief is ongeveer 6% is. De probabilistische ICER (€351.836/gewonnen QALY) is in lijn met de eerder gepresenteerde deterministische ICER (€365.614/gewonnen QALY).

Uit de PSA blijkt ook dat er een aanzienlijke kans is dat er geen gezondheidswinst optreedt door inzet van avacopan terwijl dit wel gepaard gaat met extra kosten. Dit is het geval bij 19% van de iteraties (dit zijn de puntjes die in het noordwestelijke kwadrant liggen in **figuur 6**).

Figuur 6: Incrementele kosten en effecten van avacopan ten opzichte van prednison: PSA met 5000 simulaties.



Figuur 7: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen avacopan en prednison (gebaseerd op PSA met 5000 simulaties).



3.5.3

Scenarioanalyses

In **tabel 35** staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Bij het grootste deel van de scenarioanalyses blijft de ICER boven de grenswaarde van €20.000. Herbehandeling met avacopan (dus een tweede keer een inductiebehandeling bestaande uit avacopan) resulteert in een flinke daling van de ICER (€289.093). Het Zorginstituut vindt dit opmerkelijk en niet realistisch.

De subgroepanalyses laten grote verschillen zien voor de verschillende ziektekenmerken. Zo is de ICER €390.349 bij nieuw gediagnosticeerde patiënten en €127.900 bij patiënten die een relapse hebben. Bij patiënten met MPA

is de ICER €142.100 en bij patiënten met GPA bedraagt de ICER €478.875. Ook het type antilichamen heeft een grote invloed op de ICER: bij patiënten met PR3+ antilichamen is de ICER een stuk hoger dan bij patiënten met MPO+ antilichamen. (€474.583 versus €113.311)

Verder laten de volgende scenarioanalyses uitschieters zien die het Zorginstituut relevant acht:

- Wanneer er een tijdshorizon van 10 jaar gehanteerd wordt, is de ICER €498.733 per gewonnen QALY. Dit geeft aan dat de 'winst' (zowel een winst in QALYs en een kostenbesparing) door avacopan grotendeels pas na 10 jaar plaatsvindt in het model.
- Wanneer de behandelduur van avacopan verlengd wordt (langere onderhoudsbehandeling), is de ICER €893.531.
- Wanneer de hazard ratio voor de link tussen de eGFR en eindstadium nierfalen aangepast wordt naar 0,96, is de ICER €561.051. In **tabel 36** is ook te zien wat het effect is van verschillende waardes van de hazard ratio op de ICER.
- Wanneer de afname van eGFR wordt aangepast naar 20 eenheden (in plaats van 10 eenheden). Dit scenario laat zien dat de hoogte van de afname van de eGFR bij een relapse veel effect heeft op de ICER. Bij de aanname dat de eGFR met 20 eenheden afneemt, is de ICER €223.387.

Tabel 35: Resultaten van de scenarioanalyses

Item	Avacopan			Prednison			ICER
	Totale kosten	Totale levensjaren	Totale QALYs	Totale kosten	Totale levensjaren	Totale QALYs	
Base case	€514.932	17,05	12,31	€475.642	16,94	12,20	€365.614
10 jaar	€303.224	8,88	6,54	€262.454	8,85	6,50	€498.733
20 jaar	€467.241	14,61	10,57	€428.132	14,55	10,50	€379.203
30 jaar	€511.437	16,77	12,11	€472.191	16,67	12,01	€355.686
Discontering kosten							
0%	€774.510	17,05	12,31	€736.287	16,94	12,20	€355.686
6%	€435.714	17,05	12,31	€396.080	16,94	12,20	€368.817
Discontering effecten							
0%	€514.932	20,22	14,56	€475.642	20,08	14,43	€292.147
3%	€514.932	14,60	10,57	€475.642	14,52	10,48	€449.206
Populatie							
Intention to treat	€518.658	17,04	12,29	€483.206	16,91	12,16	€259.377
Nieuw gediagnosticeerd	€535.556	17,13	12,20	€496.867	17,04	12,10	€390.349
Relapsed	€560.253	16,81	12,12	€534.069	16,62	11,92	€127.900
MPA	€515.492	17,02	12,48	€488.666	16,84	12,29	€142.100
GPA	€477.808	17,06	12,10	€432.830	16,98	12,00	€478.875
PR3 +	€559.515	16,93	11,86	€519.208	16,85	11,78	€474.583
MPO +	€564.259	17,12	11,35	€538.182	16,96	11,12	€113.311
RTX achtergrondtherapie	€545.275	17,10	11,76	€511.978	16,97	11,58	€179.936
CYC achtergrondtherapie	€565.931	16,95	12,21	€533.527	16,84	12,09	€260.403
Behandelduur avacopan							
Inductie + 18 mnd onderhoud	€547.274	17,05	12,31	€475.642	16,94	12,20	€666.577
Inductie + 24 mnd onderhoud	€571.662	17,05	12,31	€475.642	16,94	12,20	€893.531
Medicatieverspilling: geen verspilling	€514.068	17,05	12,31	€474.764	16,94	12,20	€365.744

Item	Totale kosten	Totale life years	Totale QALYs	Totale kosten	Totale life years	Totale QALYs	ICER
Risico op eindstadium nierfalen							
CPRD	€572.352	15,89	11,23	€534.287	15,77	11,10	€308.318
Literatuur	€636.219	15,11	10,43	€604.706	14,94	10,25	€179.326
HR voor de link tussen eGFR en eindstadium nierfalen							
HR=0,36	€80.342	12,95	8,30	€749.697	12,76	8,10	€153.457
HR=0,96	€493.148	17,71	12,88	€451.833	17,64	12,80	€561.051
Mantelzorgkosten							
16 uur	€443.690	17,05	12,31	€402.558	16,94	12,20	€382.754
Geëxcludeerd	€308.709	17,05	12,31	€266.708	16,94	12,20	€390.844
Productiviteitskosten: geëxcludeerd	€482.367	17,05	12,31	€441.682	16,94	12,20	€378.602
Behandelingspecifieke utiliteiten							
Geen	€514.932	17,05	12,32	€475.642	16,94	12,22	€364.394
Wel	€5104.932	17,05	12,35	€475.642	16,94	12,24	€359.527
Duur van behandelingseffect avacopan							
52 weken	€516.134	17,04	12,30	€475.642	16,94	12,20	€413.344
60 weken	€514.584	17,05	12,31	€475.642	16,94	12,20	€353.337
Blijvend	€482.488	17,28	12,61	€475.642	16,94	12,20	€16.742
Afname risico relapse over de tijd							
80%	€502.169	17,19	12,45	€463.307	17,05	12,34	€348.255
0%	€572.739	16,58	11,68	€531.215	16,49	11,60	€489.407
Toename risico op relapse na een eerdere relapse							
Geen toename	€499.691	17,15	12,48	€459.914	17,05	12,38	€385.582
50% toename	€523.284	16,99	12,22	€484.256	16,88	12,11	€355.980
Avacopan herbehandeling: 1 keer	€523.328	17,09	12,37	€475.642	16,94	12,20	€289.093

% gebruik van avacopan in combinatie met RTX/CYC: 1/3 RTX, 2/3 CYC	€514.482	17,05	12,31	€475.190	16,94	12,20	€365.627
Duur onderhoudsbehandeling							
2 jaar	€514.885	17,05	12,31	€475.593	16,94	12,20	€365.637
4 jaar	€514.991	17,05	12,31	€475.703	16,94	12,20	€365.600
Percentage orale toediening CYC: 66,7%	€515.096	17,05	12,31	€475.805	16,94	12,20	€365.627
Duur van het behandel-effect van avacopan op hospitalisatie oneindig	€508.935	17,05	12,31	€475.642	16,94	12,20	€309.806
Aantal voorkomen infecties door avacopan (op basis van CPRD)	€514.610	17,04	12,30	€475.642	16,94	12,20	€392.600
Disutiliteiten bijwerkingen							
Langer dan 52 weken	€514.932	17,05	11,47	€475.642	16,94	11,38	€415.554
Geëxcludeerd	€514.932	17,05	12,31	€475.642	16,94	12,21	€361.225
Afname eGFR bij relapse: 20 mL/min/1,73m²	€643.469	14,63	10,05	€607.953	14,48	9,89	€223.387
Compliance 100%	€522.515	17,05	12,31	€475.629	16,94	12,20	€436.294
Geen gebruik van prednison naast avacopan	€514.842	17,05	12,31	€475.642	16,94	12,20	€364.774
Mortaliteitsratio eindstadium nierfalen							
SMR=4,3 (Wallace et al)	€557.279	17,55	12,55	€519.029	17,45	12,45	€375.129
SMR=7,4 (Villar et al)_	€504.289	16,92	12,25	€464.728	16,82	12,14	€363.446
SMR=8,8 (de la Mata et al)	€488.786	16,75	12,16	€448.824	16,64	12,05	€360.440
HR mortaliteit ANCA (o.b.v. CPRD)	€38.174	11,26	8,12	€34.000	11,04	7,94	€248.048
Aanpassing mortaliteit op basis van CPRD	€514.071	17,02	12,29	€475.642	16,94	12,20	€449.448

Kosten eindstadium nierfalen							
Alleen dialyse	€482.938	17,05	12,31	€442.715	16,94	12,20	€374.293
Alle kosten (zonder transplantaties)	€512.718	17,05	12,31	€473.360	16,94	12,20	€366.256
Alleen dialyse gerelateerd (zonder transplantaties)	€482.122	17,05	12,31	€441.874	16,94	12,20	€374.530
Kansen op eindstadiumnierfalen							
Specifiek per behandelarm	€500.068	17,40	12,63	€475.642	16,94	12,20	€56.862
Gelijk voor beide behandelarmen voor alle inductiebehandelingen	€516.138	17,03	12,29	€475.642	16,94	12,20	€434.066
Kosten bijwerkingen gebaseerd op de literatuur	€476.281	17,05	12,31	€436.287	16,94	12,20	€372.167

Tabel 36: impact op de ICER van verschillende hazard ratio's voor de associaties tussen eGFR en eindstadium nierfalen (alle andere variabelen zijn gelijk gebleven)

Bron	HR	ICER
Brix et al.	0,96	€ 561.051
Bitton et al.	0,36	€ 153.457
Ford et al.	0,66*	€ 188.313
Menez et al.	0,91	€ 389.087
Lee et al.	0,25	€ 132.479
Gopaluni et al.	0,90	€ 365.614

*hazard ratio voor eindstadium nierfalen en sterfte
†zeer ernstig zieke populatie

3.5.4 *Value Of Information (VOI) analyse*
Er is geen VOI analyse uitgevoerd.

4 Discussie en Conclusies

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden in deze samenvatting genoemd. De overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- De registratiehouder neemt aan dat de eGFR bij een relapse met 10 eenheden afneemt. Het Zorginstituut merkt echter op dat uit aangeleverde gegevens van de ADVOCATE blijkt dat de eGFR met maximaal 3 eenheden afnam. Het Zorginstituut gaat daarom niet akkoord met de aanname van een afname van 10 eenheden. Wanneer dit wordt aangepast in het model, stijgt de ICER naar €555.856 per gewonnen QALY.
- De registratiehouder neemt in het model aan dat avacopan een effect heeft op de sterfte. Op basis van de klinische registratiestudie kan echter niet met zekerheid worden geconcludeerd dat dit het geval is. Er is dus veel onzekerheid hierover.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens het Zorginstituut niet transparant op de volgende aspecten:

- De registratiehouder heeft niet duidelijk gemaakt waar de gebruikte gegevens van de bijwerkingen terug zijn te vinden. Hierdoor kan het Zorginstituut niet verifiëren of de juiste gegevens gebruikt zijn. Daarnaast kan het Zorginstituut hierdoor ook niet verifiëren of de disutiliteiten ten gevolge van de bijwerkingen levenslang of voor een kortere periode gemodelleerd hadden moeten worden. Het is namelijk niet duidelijk om wat voor specifieke bijwerkingen het gaat.
- Er ontbreken een paar belangrijke variabelen in de gevoeligheidsanalyses. Hierdoor is de onzekerheid op dit moment onderschat.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de gerapporteerde ICER van de registratiehouder te gunstig is. Het aangeleverde farmaco-economische model is echter van voldoende methodologische kwaliteit om een alternatieve ICER(-range) mee te berekenen. Daarmee kunnen de resultaten alsnog gebruikt worden bij de besluitvorming.

Bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY is avacopan niet kosteneffectief ten opzichte van prednison. Het Zorginstituut hanteert een ICER range van €365.614 tot €555.856 per gewonnen QALY. Op basis van deze ICER

range zou de prijs van avacopan met ongeveer 75% tot 80% moeten dalen om onder de referentiewaarde te vallen. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen die vermeld staan in het rapport.

5 Literatuur

1. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 71.
2. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 599-609.
3. Dirikgil E, Jonker J, Tas SW, et al. Clinical Practice Audit on the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in the Netherlands. *Kidney International Reports* 2021; 6: 2671-8.
4. Nierstichting. Feiten en cijfers. 2020. Geraadpleegd op 13 decemeber 2021 via <https://nierstichting.nl/leven-met-een-nierziekte/feiten-en-cijfers/>.
5. PHMR. An Investigation of the Adverse Outcomes and Resource Use Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis (AAV) in England and Their Relationship with Glucocorticoid (GC) Treatment: A Clinical Practice Research Datalink. 2019. Geraadpleegd op via.
6. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 177-84.
7. Bjorneklett R, Bostad L and Fismen AS. Prognosis and Histological Classification in Elderly Patients with ANCA-Glomerulonephritis: A Registry-Based Cohort Study. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 7581567.
8. Gopaluni S, Flossmann O, Little MA, et al. Effect of Disease Activity at Three and Six Months After Diagnosis on Long-Term Outcomes in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 784-91.
9. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2018; 94: 1177-88.
10. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1662-8.
11. de Joode AA, Sanders JS and Stegeman CA. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1709-17.
12. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, et al. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003; 63: 670-7.
13. CBS. Mortality; key figures. 2021. Geraadpleegd op 3 december 2021 via <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/en/dataset/37979eng/table?ts=1624438088865>.
14. Wallace ZS, Fu X, Harkness T, et al. All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 2308-15.
15. Wallace ZS, Lu N, Unizony S, et al. Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: A general population-based study. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45: 483-9.
16. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1036-43.
17. UK Renal Registry. UK Renal Registry 23rd Annual Report. Bristol, UK: 2019. Geraadpleegd op via

- https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/23rd_UKRR_ANNUAL_REPORT.pdf.
18. Villar E, Remontet L, Labeeuw M, et al. Effect of age, gender, and diabetes on excess death in end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2125-34.
 19. De La Mata NL, Rosales B, MacLeod G, et al. Sex differences in mortality among binational cohort of people with chronic kidney disease: population based data linkage study. *BMJ* 2021; 375: e068247.
 20. Versteegh M, Vermeulen K, Evers S, et al. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value Health* 2016; 19: 343-52.
 21. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, et al. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1777-83.
 22. NICE. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy [TA725]. 2020. Geraadpleegd op 1 maart 2022 via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta725>.
 23. NICE. Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation [TA751]. 2021. Geraadpleegd op 1 maart 2022 via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta751>.
 24. NICE. Fedratinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in myelofibrosis [TA756]. 2021. Geraadpleegd op 1 maart 2022 via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta756>.
 25. NICE. Fostamatinib for treating refractory chronic immune thrombocytopenia [TA759]. 2022. Geraadpleegd op 1 maart 2022 via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta759>.
 26. NICE. Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection [TA761]. 2022. Geraadpleegd op 1 maart 2022 via <https://www.nice.org.uk/guidance/TA761>.
 27. Worbes-Cerezo M, Nafees B, Lloyd A, et al. Disutility Study for Adult Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease. *J Health Econ Outcomes Res* 2019; 6: 47-60.
 28. Zorginstituut Nederland. GVS-advies uitbreiding bijlage 2-voorwaarden SGLT-2-remmers bij de behandeling van diabetes mellitus type 2. 2021. Geraadpleegd op 19 november 2021 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/06/22/gvs-advies-sgl-2-remmers-uitbreiding-bijlage-2>.
 29. Di Tanna GL, Urbich M, Wirtz HS, et al. Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics* 2021; 39: 211-29.
 30. Svedbom A, Borgstrom F, Hernlund E, et al. Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures-results from the ICUROS. *Osteoporos Int* 2018; 29: 557-66.
 31. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 417-27.
 32. Z-index. Lijstprijzen. 2021. Geraadpleegd op via <https://www.z-index.nl/>.
 33. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel durvalumab (Imfinzi®) voor volwassenen met lokaal gevorderd, irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom. 2019. Geraadpleegd op 17 december 2021 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/04/01/pakket-advies-sluisgeneesmiddel-durvalumab-imfinzi-voor-volwassenen-met-lokaal-gevorderd-irresectabel-niet-kleincellig-longcarcinoom>.
 34. LUMC. Passanten prijslijst DBC-zorgproducten en overige zorgproducten jaar 2021. 2021. Geraadpleegd op 17 december 2021 via <https://www.lumc.nl/pat/att/14050711503857/passantenprijslijst-2021>.
 35. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linder N, Bouwmans C, et al. Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen

- voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2015.
36. NICE. Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. 2014. Geraadpleegd op 10 december 2021 via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta308>.
 37. Mohnen SM, van Oosten MJM, Los J, et al. Healthcare costs of patients on different renal replacement modalities - Analysis of Dutch health insurance claims data. PLoS One 2019; 14: e0220800.
 38. Nguyen JT, Roberts C, Thorpe CT, et al. Economic and objective burden of caregiving on informal caregivers of patients with systemic vasculitis. Musculoskeletal Care 2019; 17: 282-7.
 39. CBS. Meer dan de helft werkt voltijds. 2020. Geraadpleegd op 1 februari 2023 via <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2020/08/meer-dan-de-helft-werkt-voltijds>.
 40. Benarous L, Terrier B, Laborde-Casterot H, et al. Employment, work disability and quality of life in patients with ANCA-associated vasculitides. The EXPOVAS study. Clin Exp Rheumatol 2017; 35 Suppl 103: 40-6.
 41. Wester Trejo MAC, Flossmann O, Westman KW, et al. Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome. Rheumatology (Oxford) 2019; 58: 103-9.
 42. Hilhorst M, Wilde B, van Paassen P, et al. Improved outcome in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a 30-year follow-up study. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 373-9.
 43. Harland D, Naisbett-Groet B, Chang S, et al. Mabthera(R) (Rituximab) for the Treatment of Severe Granulomatosis With Polyangiitis (Gpa) and Microscopic Polyangiitis (Mpa) - A Cost-Utility Model for the United Kingdom. Value Health 2014; 17: A382.
 44. Ndir A, Pagnoux C, Mahr A, et al. PSY9 A Budget Impact Model of Rituximab Introduction in Wegener Granulomatosis Therapies. Value in Health 2011; 14: A411.
 45. Scottish Medicines Consortium (SMC). Rituximab (MabThera®) in combination with glucocorticoids for the induction of remission in adult patients with severe, active granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA). 2013. Geraadpleegd op 10 december 2021 via <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rituximab-mabthera-fullsubmission-89413/>.
 46. Montante A, Le Bras A, Pagnoux C, et al. Cost-effectiveness of rituximab versus azathioprine for maintenance treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2019; 37 Suppl 117: 137-43.
 47. Nederlandse Zorgautoriteit. DIS open data. 2021. Geraadpleegd op via <https://www.opendisdata.nl/>.
 48. Zorginstituut Nederland. GVS-advies evolocumab (Repatha®) bij hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemiehomozygote familiale hypercholesterolemie. 2016. Geraadpleegd op 17 december 2021 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2015/12/14/gvs-advies-evolocumab-repatha-bij-hypercholesterolemie-en-gemengde-dyslipidemiehomozygote-familiaire-hypercholesterolemie>.
 49. College voor Zorgverzekeringen. Teriparatide (Forsteo) bij osteoporose bij mannen. 2009. Geraadpleegd op 17 december 2021 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2009/11/09/teriparatide-forsteo-bij-osteoporose-bij-mannen>.

6

Bijlage I

Tabel A1: verschil in eGFR-waardes vanaf baseline, uitgesplits naar patiënten die een relapse hadden en patiënten die in remissie kwamen

	Week 26	Week 52
Relapse tijdens de behandeling		
Vershil eGFR t.o.v. baseline – avacopan (N=16)	-1,9	-3,0
Vershil eGFR t.o.v. baseline – prednison (N=33)	-1,4	-2,8
Geen relapse tijdens de behandeling		
Vershil eGFR t.o.v. baseline – avacopan (N=147)	3,7	5,7
Vershil eGFR t.o.v. baseline – prednison (N=130)	2,8	3,9

Tabel A2: Variabelen die geïnccludeerd zijn in de univariate gevoeligheidsanalyses

Variable	Base case	Low	High	Source for interval	Probabilistic distribution
Time horizon	Lifetime	5	40	Assumption	Not varied
Discount rate costs	4,0%	0,0%	6,0%	Assumption	Not varied
Discount rate effects	1,5%	0,0%	3,0%	Assumption	Not varied
Mean starting age	60	57	63	Assumption	Normal
Proportion of patients using avacopan in combination with RTX	40%	0,32	0,48	20%	Beta (57,22, 85,83)
Maintenance treatment distribution Azathioprine	70%	0,56	0,84	20%	Beta (28,11, 12,05)
Mean body weight	77,07	Not varied			
Mean body area	1,92	Not varied			
Proportion RTX oral	0,00	Not varied			
Proportion CYC oral	0,80	0,64	0,96	20%	Beta (18,41, 4,60)
Proportion MPA	0,24	Not varied			
Proportion GPA	0,76	Not varied			
Drug wastage	yes	no	yes	NA	Binomial
Compliance AVA	0,86	0,69	1,00	20%	Beta (2.54, 0.4)
Compliance CYC	1,00	0,80	1,00	20%	
Compliance RTX	1,00	0,80	1,00	20%	
Compliance AZA	1,00	0,80	1,00	20%	
Compliance CG	0,98	0,79	1,00	20%	
Remission rate at 26 weeks AVA weighted	0,719	0,57	0,86	20%	Beta (26,30, 10,30)
Remission rate at 26 weeks GC weighted	0,711	0,57	0,85	20%	Beta (27,07, 11,01)
Relapse rate at 52 weeks AVA weighted	0,120	0,10	0,14	20%	Beta (84,44, 622,15)
Relapse rate at 52 weeks GC weighted	0,205	0,16	0,25	20%	Beta (76,18, 296,19)
Relapse rate at 60 weeks AVA	0,139	0,11	0,17	20%	Beta (82,53, 510,15)
Relapse rate at 60 weeks GC	0,255	0,20	0,31	20%	Beta (71,31, 208,59)
HR for ESRD risk per	0,90	0,87	0,93	Gopaluni et	Lognormal (0,90,

eGFR drop				al.	0,02)
ESRD rate in first 6 months	13,53	10,80	16,20	20%	Lognormal (13,53,0,10)
ESRD after 6 months	13,53	10,80	16,20	20%	Lognormal (13,53,0,10)
eGFR recovery at induction avacopan (eGFR points)	4,60	3,79	5,37	Jayne et al.	Lognormal (4,60,0,09)
eGFR recovery at induction GC SoC (eGFR points)	2,40	1,56	3,20	Jayne et al.	Lognormal (2,40,0,18)
eGFR recovery at remission avacopan (eGFR points)	5,80	4,98	6,56	Jayne et al.	Lognormal (5,80,0,07)
eGFR recovery at remission GC SoC (eGFR points)	3,40	2,54	4,18	Jayne et al.	Lognormal (3,40,0,13)
ESRD difference after 52 weeks avacopan	5,61	4,49	6,73	20%	Lognormal (5,61, 0,10)
ESRD difference after 52 weeks GC SoC	4,43	3,54	5,31	20%	Lognormal (5,61, 0,10)
Reduction in relapse risk after 3 years	0,720	0,58	0,86	20%	Beta (6.28, 2.44)
Increases in relapse risk due to relapse	1,3	1,04	1,56	20%	Lognormal (n=20)
Peritoneal dialysis	0,14	Not varied			
Haemodialysis	0,74	Not varied			
Renal transplant	0,12	Not varied			
Relative risk death year 1 AAV population - Literature	2,27	1,82	2,72	20%	Normal (2,27, 0,23)
Relative risk death years 1+ AAV population - Literature	1,00	0,80	1,20	20%	Normal (1,00, 0,10)
Relative risk death ESRD population - Literature	6,60	5,28	7,92	20%	Normal (6,60, 0,67)
Proportion of deaths in 1st year attributed to GC infection	0,50	0,37	0,63	Little et al.	Beta (28,00, 28,00)
Proportion of infections avoided through avacopan	0,73	0,59	0,88	20%	Beta (25,07, 9,21)
Utility active disease avacopan weighted	0,72	0,58	0,86	20%	Beta (26,16, 10,17)
Utility remission avacopan weighted	0,80	0,64	0,96	20%	Beta (18,54, 4,68)
Utility relapse avacopan weighted	0,75	0,60	0,90	20%	Beta (23,54, 7,96)
Utility active disease GC weighted	0,73	0,58	0,87	20%	Beta (25,54, 9,61)
Utility remission GC weighted	0,80	0,64	0,95	20%	Beta (18,89, 4,87)

Utility relapse GC weighted	0,73	0,58	0,87	20%	Beta (25,62, 9,68)
Utility active disease pooled weighted	0,72	0,58	0,87	20%	Beta (25,86, 9,90)
Utility remission pooled weighted	0,80	0,64	0,96	20%	Beta (18,69, 4,76)
Utility relapse pooled weighted	0,72	0,58	0,86	20%	Beta (26,15, 10,16)
Utility peritoneal dialysis	0,53	0,42	0,64	20%	Beta (44,61, 39,56)
Utility in hemodialysis	0,44	0,35	0,53	20%	Beta (53,05, 66,70)
Utility in renal transplant	0,71	0,57	0,85	20%	Beta (26,95, 10,90)
Disutility - acute infections	0,06	0,05	0,08	20%	Beta (89,83, 1313,71)
Disutility - acute CV event	0,11	0,08	0,13	20%	Beta (85,85, 731,75)
Disutility - acute bone disease	0,19	0,15	0,23	20%	Beta (77,50, 328,27)
Disutility - acute ocular disease	0,04	0,03	0,04	20%	Beta (92,54, 2478,10)
Disutility - follow up infections	0,00	Not varied			
Disutility - follow up CV event	0,05	0,04	0,06	20%	Beta (90,80, 1590,62)
Disutility - follow up bone disease	0,08	0,07	0,10	20%	Beta (87,98, 972,05)
Disutility - follow up ocular disease	0,00	Not varied			
EQ-5D norms - <20	0,96	Not varied			
EQ-5D norms - 21-25	0,91	Not varied			
EQ-5D norms - 26-30	0,91	Not varied			
EQ-5D norms - 31-35	0,90	Not varied			
EQ-5D norms - 36-40	0,90	Not varied			
EQ-5D norms - 41-45	0,85	Not varied			
EQ-5D norms - 46-50	0,85	Not varied			
EQ-5D norms - 51-55	0,86	Not varied			
EQ-5D norms - 56-60	0,86	Not varied			
EQ-5D norms - 61-65	0,84	Not varied			
EQ-5D norms - 66-70	0,84	Not varied			
EQ-5D norms - 71-75	0,85	Not varied			
EQ-5D norms - 76-80	0,85	Not varied			
EQ-5D norms - 81-85	0,85	Not varied			
EQ-5D norms - >85	0,85	Not varied			
Cost inputs					
Cost Avacopan	32,00	Not varied			
Cost Cyclophosphamide 500mg	9,90	Not varied			
Cost Cyclophosphamide 1000mg	16,55	Not varied			
Cost oral	32,59	Not varied			

Cyclophosphamide					
Cost Rituximab 100mg/10mL*2	392,61	Not varied			
Cost Rituximab 500mg/50mL*1	981,54	Not varied			
Cost Azathioprine 25mg	4,26	Not varied			
Cost Azathioprine 50mg	3,52	Not varied			
Cost Prednisone 5mg*30	1,49	Not varied			
Cost Prednisone 5mg*1000	48,89	Not varied			
Drug delivery costs	12,00	9,60	14,40	20%	Gamma (96.04, 0.12)
Costs Drug administration IV - First attendance	310,00	248,00	372,00	20%	Gamma (96.04, 0.81)
Cost Blood test	13,66	10,93	16,39	20%	Gamma (96.04, 0.14)
Cost Liver function test	2,24	1,79	2,69	20%	Gamma (96.04, 0.02)
Cost outpatient visit	97,36	77,89	116,83	20%	Gamma (96.04, 1.01)
Cost of maintenance dialysis	91.891	73.513	110.269	20%	Gamma (96.04, 956.83)
Cost of renal transplant, first year	85.127	68.102	102.152	20%	Gamma (96,04, 886,40)
Cost of renal transplant, subsequent years	23.859	19.087	28.631	20%	Gamma (96,04, 248,44)
Cost per hospitalization day	481,00	384,80	577,20	20%	Gamma (96,04, 5,01)
Cost of informal care, per hour	14,00	11,20	16,80	20%	Gamma (96,04, 0,15)
Hours of informal care. Remission	6,00	4,80	7,20	20%	Gamma (96,04, 0,06)
Hours of informal care. Relapse	32,00	25,60	38,40	20%	Gamma (96,04, 0,33)
Hours of informal care. Refractory	16,00	12,80	19,20	20%	Gamma (96,04, 0,17)
Percentage of AAV patients employed	0,56	0,45	0,67	20%	Lognormal (0,56, 0,10)
Productivity value	34,75	27,80	41,70	20%	Gamma (96,04, 0,36)
Working hours per week - Remission	32,00	25,60	38,40	20%	Gamma (96,04, 0,33)
Traveling cost per km by car/public transport	0,19	0,15	0,23	20%	Gamma (96,04, 0,00)
Parking costs	3,00	2,40	3,60	20%	Gamma (96,04, 0,03)
Taxi basic tariff	2,95	2,36	3,54	20%	Gamma (96,04, 0,03)

Taxi price per kilometer	2,66	2,13	3,19	20%	Gamma (96,04, 0,03)
--------------------------	------	------	------	-----	---------------------

Tabel A3: gegevens waar de transitiekansen in de subgroepanalyses op gebaseerd zijn

	Avacopan (N=164)	Prednison (N=166)
Remissie in week 26		
Nieuw gediagnosticeerd	76/155 (66,1%)	76/114 (66,7%)
Patiënten met een relapse	44/51 (86,3%)	39/50 (78,0%)
PR3 positief	51/72 (70,8%)	50/70 (71,4%)
MPO positief	69/94 (73,4%)	65/94 (69,1%)
Cyclofosfamide als achtergrondtherapie	37/59 (62,7%)	34/57 (59,6%)
Rituximab als achtergrondtherapie	83/107 (77,6%)	81/107 (75,7%)
GPA	65/91 (71,4%)	65/90 (72,2%)
MPA	55/75 (73,3%)	50/74 (67,6%)
Remissie in week 52		
Nieuw gediagnosticeerd	70/115 (60,9%)	66/114 (57,9%)
Patiënten met een relapse	39/51 (76,5%)	24/50 (48,0%)
PR3 positief	43/72 (59,7%)	40/70 (57,1%)
MPO positief	66/94 (70,2%)	50/94 (53,2%)
Cyclofosfamide als achtergrondtherapie	33/59 (55,9%)	30/57 (52,6%)
Rituximab als achtergrondtherapie	76/107 (71,0%)	60/107 (56,1%)
GPA	56/91 (61,5%)	52/90 (57,8%)
MPA	53/75 (70,7%)	38/74 (51,4%)
Relapse in week 52		
Nieuw gediagnosticeerd	9/110 (8,2%)	20/110 (18,2%)
Patiënten met een relapse	7/48 (14,6%)	13/47 (27,7%)
PR3 positief	12/70 (17,1%)	15/67 (22,4%)
MPO positief	4/88 (4,5%)	18/90 (20,0%)
Cyclofosfamide als achtergrondtherapie	7/54 (13,0%)	12/53 (22,6%)
Rituximab als achtergrondtherapie	9/104 (8,7%)	21/104 (20,2%)
GPA	12/86 (14,0%)	17/86 (19,8%)
MPA	4/72 (5,6%)	16/71 (22,5%)

PR3: Antiproteïnase 3, MPO: Antimyeloperoxidase, GPA: Granulomatose met polyangiitis, MPA: Microscopische polyangiitis

Tabel A4: Uitkomsten van de univariate gevoeligheidsanalyses

	ICER bij de ondergrens	ICER bij de bovengrens
Kans op remissie na 26 weken prednison (0,57- 0,85)	€44.045	€gedomineerd
Kans op remissie na 26 weken avacopan (0,57-0,86)	€gedomineerd	€54.993
Kans op relapse na 52 weken prednison (0,16-0,25)	€332.721	€234.119
Compliance rate avacopan (0,69-1,00)	€275.810	€436.293
Hazard ratio voor eindstadium nierfalen per eenheid afname eGFR (0,87-0,93)	€308.998	€445.018
Kans op relapse na 52 weken	€316.726	€427.827

avacopan (0,10-0,14)		
Relatieve risico op overlijden na 1 jaar AAV populatie (0,80-1,20)	€329.012	€405.935
eGFR herstel bij inductie prednison (1,56-3,20)	€330.012	€402.959
Relatieve risico op overlijden tijdens het eerste jaar AAV populatie (1,82-2,72)	€403.620	€334.860
Proportie overlijdens in het eerste jaar door een prednison-gerelateerde infectie (0,37-0,63)	€393.438	€341.828

7 Bijlage II: kosten van bijwerking en ziekenhuisopnames in scenarioanalyse

Op basis van de CPRD data is de verdeling van verschillende infecties bepaald.^[5] De kosten per type infectie zijn gebaseerd op data van de Nederlandse Zorgautoriteit (zie **tabel B1**).^[47] Het Zorginstituut merkt op dat de aantallen en kosten in **tabel B1** niet geheel overeen lijken te komen met wat er in de DIS-databank te vinden is.

Tabel B1: Kosten van infecties

Type infectie (verdeling)	Beschrijving	Aantal gevallen	Kosten
Onderste/bovenste luchtweginfectie (66,1%)	Ziekenhuisopname met maximaal 5 verpleegdagen bij longontsteking (DBC: 109999067)	2589	€2885,00
	Ziekenhuisopname van 6 tot maximaal 28 verpleegdagen bij longontsteking (DBC: 109999068)	2345	€6700,00
	Ziekenhuisopname met meer dan 28 verpleegdagen bij longontsteking (DBC: 109999069)	38	€22.680,00
	Ziekenhuisopname bij een acute infectie van de bovenste luchtwegen (DBC: 100101004)	457	€2170,00
Gastro-intestinale infecties (10,9%)	Ziekenhuisopname met maximaal 5 verpleegdagen bij een ziekte van slokdarm/ maag/ twaalfvingerige darm (DBC: 119999003)	245	€2466,73
	Ziekenhuisopname van 6 tot maximaal 28 verpleegdagen bij een ziekte van slokdarm/ maag/ twaalfvingerige darm (DBC: 119999009)	53	€6845,00
Huid-/wondinfectie (11,6%)	Maximaal 5 dagbehandelingen en/of verpleegdagen bij een aandoening van talgklieren/ zweetklieren (DBC: 120701011)	181	€2300,00
	6 tot maximaal 28 dagbehandelingen en/of verpleegdagen bij een aandoening van talgklieren/ zweetklieren (DBC: 120701012)	0	€-
Urineweginfectie (11,5%)	Ziekenhuisopname met maximaal 5 verpleegdagen bij algemene klachten/symptomen (DBC: 182199003)	1	€2370,00
	Ziekenhuisopname van 6 tot maximaal 28 verpleegdagen bij algemene klachten/symptomen (DBC: 182199011)	1	€7090,00
Gewogen gemiddelde, infecties	n.v.t.	n.v.t.	€4545,74

Bronnen: CPRD,^[5] Nederlandse Zorgautoriteit^[47]

Om de kosten van acute en post-acute cardiovasculaire events te bepalen is er een literatuuronderzoek uitgevoerd. De kosten van coronaire hartziekte en beroerte zijn

gebaseerd op een eerdere beoordeling van het Zorginstituut.^[48] De kosten van hypertensie zijn gebaseerd op gegevens van de Nederlandse Zorgautoriteit.^[47] De jaarlijkse kosten van cardiovasculaire events werden vervolgens berekend op basis van het gewogen gemiddelde van de verdeling van hypertensie, coronaire hartziekte en beroertes op basis van CPRD data.^[5] De kosten zijn weergegeven in **tabel B2**. De kosten die voor vervolgjaren zijn weergegeven, worden levenslang meegenomen in het model.

Tabel B2: Kosten van cardiovasculaire events

Type (verdeling)	Beschrijving	Aantal gevallen	Eerste jaar	Vervolg-jaren
Coronaire hartziekte (32,7%) ^{[5]*}	Monitoring hypercholesterolemie ^[48]	n.v.t.	€6825,68	€1494,84
Beroerte (18,2%) ^{[5]*}	Monitoring hypercholesterolemie ^[48]	n.v.t.	€5191,08	€743,20
Hypertensie (90,9%) ^{[5]*}	Ziekenhuisopname met maximaal 5 verpleegdagen bij een hoge bloeddruk (DBC: 090301005); Vervolgjaren: onderzoek(en) en/of behandeling(en) bij een hoge bloeddruk (DBC: 090301004) ^[47]	1047	€2497,37	€647,27
	Ziekenhuisopname van 6 tot maximaal 28 verpleegdagen bij een hoge bloeddruk (DBC: 090301012) ^[47]	133	€6418,73	
Gewogen gemiddelde, cardiovasculaire events	n.v.t.	n.v.t.	€6131,18	€1267,94

Patiënten kunnen meer dan 1 cardiovasculair event krijgen dus opgeteld is het percentage hoger dan 100%

De kosten van fracturen zijn gebaseerd op een rapport van het College voor Zorgverzekeringen,^[49] zie **tabel B3**. De verdeling van de verschillende soorten fracturen is gebaseerd op een artikel van Kanis et al.^[31] De registratiehouder geeft aan dat wordt aangenomen dat botbreuken gepaard gaan met levenslange kosten.

Tabel B3: Kosten van fracturen

Type	Beschrijving	Eerste jaar	Vervolgjaren
Heupfractuur (45,3%) ^[31]	Kosten van acute heupfractuur; kosten van heupfractuur ^[49]	€24.943,07	€3952,86
Wervelfractuur (23,5%) ^[31]	Kosten van acute wervelfractuur; kosten van wervelfractuur ^[49]	€5422,35	€69,79
Schouderfractuur (11,6%) ^[31]	Kosten van acute schouderfractuur; kosten van polsfractuur (aaname) ^[49]	€1287,77	€34,24
Polsfractuur (19,6%) ^[31]	Kosten van acute polsfractuur; kosten van polsfractuur ^[49]	€1287,77	€34,24
Gewogen gemiddelde fracturen	n.v.t.	€12.974,62	€1817,75

Voor bijwerkingen aan de ogen is aangenomen dat dit staaroperaties betreft in het

jaar na het optreden van de bijwerking (eenmalige kosten). Voor de kosten en verdeling van verschillende typen staaroperaties is er gebruik gemaakt van data van de Nederlandse Zorgautoriteit (zie **tabel B4**).^[47]

Tabel B4: Kosten van bijwerkingen aan de ogen

Beschrijving	Aantal gevallen	Kosten
Complexe cataractoperatie (DBC: 70401002) ^[47]	16.766	€1585,00
Standaard cataractoperatie (DBC: 70401008) ^[47]	104.022	€1143,50
Standaard cataractoperatie (DBC: 70401009) ^[47]	109	€2624,92
Gewogen gemiddelde, bijwerkingen ogen	n.v.t.	€1206,18