

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Pegcetacoplan (neues Anwendungsgebiet: Primäre
immunkomplexvermittelte membranproliferative
Glomerulonephritis, ≥ 12 Jahre)

Vom 6. August 2026

Inhalt

A.	Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger	3
B.	Bewertungsverfahren.....	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	6
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	7
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	11
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	12
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	12
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	13
5.1	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	13
	Nachreichung von Daten der Swedish Orphan Biovitrum GmbH	49
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	55
5.3	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	61
5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. Jürgen Flöge und Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e.V.	65
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	71
D.	Anlagen	75

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	75
2. Anhang zur Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	83

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1309/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 26.08.2026 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit primärer immunkomplexvermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Februar 2026 ein Dossier zum Wirkstoff Pegcetacoplan eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Mai 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Neues Anwendungsgebiet: Primäre immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis, ≥ 12 Jahre)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Neues Anwendungsgebiet: Primäre immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pegcetacoplan
- **Handelsname:** Aspaveli
- **Therapeutisches Gebiet:** Immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Swedish Orphan Biovitrum AB
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2026-02-15-D-1293

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1

(PDF 640,34 kB)

Modul 2

(PDF 823,01 kB)

Modul 3

(PDF 1,83 MB)

Modul 4

(PDF 4,19 MB)

Anhang zu Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1309/>

15.05.2026 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,31 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 420,60 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 250,51 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2026
 - Mündliche Anhörung: 22.06.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2026** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pegcetacoplan - 2026-02-15-D-1293*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.06.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.04.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.06.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.02.2026 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. Juni 2026 um 14:20 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pegcetacoplan

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	05.06.2026
Roche Pharma AG	21.05.2026
Novo Nordisk Pharma GmbH	28.05.2026
Prof. Dr. Jürgen Flöge und Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e.V.	05.06.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Hr. Hohmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Groetsch	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Langenfeld	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Girgel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Hr. Dr. Peters	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Schwaderer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Fr. Dr. Kuckelsberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Stückemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Jürgen Flöge und Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e.V.						
Hr. Prof. Dr. Flöge	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	05. Juni 2026
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan (Aspaveli®)
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH nimmt nachfolgend Stellung zu der am 15.05.2026 veröffentlichten frühen Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Aspaveli®) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G; AWG A) oder primärer immunkomplexvermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis (pIC-MPGN; AWG B) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert [1]. Da der Nutzenbewertung eine gemeinsame zulassungsrelevante Studie (VALIANT) zugrunde liegt, in der beide Anwendungsgebiete (AWG) A und B untersucht wurden, hat der G-BA die Nutzenbewertung auf dieser einheitlichen Studienbasis in einem gemeinsamen Dokument vorgenommen. Dabei erfolgt die Darstellung und Bewertung der Ergebnisse indikationsspezifisch getrennt nach den beiden AWG. Die vorliegende Stellungnahme folgt dieser Vorgehensweise und adressiert AWG A und AWG B innerhalb einer gemeinsamen Stellungnahme unter differenzierter Berücksichtigung der jeweiligen AWG. Pegcetacoplan ist ein zielgerichteter Komplementinhibitor, der durch Bindung an das zentrale Komplementprotein C3 eine übermäßige Aktivierung des Komplementsystems hemmt und damit zentral in die pathophysiologischen Prozesse der Erkrankung eingreift [2]. Er wurde am 15.01.2026 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der oben genannten Indikation als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) gemäß Verordnung	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates zugelassen [3, 4]. Die Anerkennung des Orphan-Status erfolgte dabei trotz bereits verfügbarer Therapieoptionen vor dem Hintergrund des weiterhin hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs, insbesondere aufgrund des breiteren AWG von Pegcetacoplan, das sowohl erwachsene als auch jugendliche Patienten mit C3G sowie Patienten mit primärer IC-MPGN umfasst. Pegcetacoplan stellt damit die erste und bislang einzige Therapieoption dar, die die Behandlung beider Patientengruppen indikationsübergreifend adressiert [4]. Damit gilt der medizinische Zusatznutzen für Pegcetacoplan als Orphan Drug gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V sowie der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA bereits durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie ohne Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Bei der C3G und der pIC-MPGN handelt es sich um seltene, chronisch progrediente Nierenerkrankungen, die durch Dysregulation des Komplementsystems gekennzeichnet sind, und die zu Ablagerungen von Komplementfaktoren in den Glomeruli führen, zusätzlich zu Immunkomplexablagerungen bei der IC-MPGN. Beide Erkrankungen verlaufen initial häufig asymptomatisch, führen jedoch langfristig zu einer fortschreitenden Nierenschädigung mit einem hohen Risiko für ein Nierenversagen: bis zu 50 % der Patienten entwickeln innerhalb von 5 bis 10 Jahren ein Nierenversagen [5–8]. Für die betroffene Patientenpopulation besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf, da bislang überwiegend unspezifische, symptomorientierte Therapieansätze zur Verfügung stehen, die die zugrunde liegende	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankung nicht kausal adressieren [9]. Der innovative Komplementinhibitor Pegcetacoplan stellt somit derzeit die einzige krankheitsmodifizierende Therapieoption dar, die für Patienten mit C3G, sowie für Patienten mit pIC-MPGN eine umfassende und gezielte Hemmung des Komplementsystems in einer kontrollierten klinischen Studie nachweisen konnte. Pegcetacoplan markiert damit einen Paradigmenwechsel in der Behandlung beider Erkrankungen. Grundlage der Nutzenbewertung von Pegcetacoplan ist das gemäß § 35a SGB V eingereichte Dossier, insbesondere Modul 4, das auf der Studie VALIANT basiert. Es handelt sich dabei um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Evidenzstufe Ib, die sowohl Patienten mit C3G als auch mit pIC-MPGN einschloss. Besonders hervorzuheben ist die für den Ultra-Orphan-Bereich außergewöhnlich hohe methodische Qualität und die Breite der Evidenzbasis: Neben der randomisierten kontrollierten Studienphase über 26 Wochen umfasst das Studiendesign eine anschließende 26-wöchige Open-Label-Phase, sodass insgesamt 52 Wochen Behandlungsdaten vorliegen. Während die kontrollierte Phase einen unverzerrten Vergleich gegenüber Placebo ermöglicht, dient die Open-Label-Phase insbesondere der Bewertung der Langzeitsicherheit sowie der Nachhaltigkeit der beobachteten Behandlungseffekte unter fortgesetzter Therapie. Zudem wurden gezielt Patientenpopulationen eingeschlossen, die die zugelassene Zielpopulation umfassend abbilden, darunter immunsupprimierte und transplantierte Patienten sowie jugendliche und erwachsene Patienten unter stabiler, leitliniengerechter Hintergrundtherapie.	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Somit spiegelt die Studienpopulation die klinische Realität der Versorgungssituation in hohem Maße wider. In Kombination mit dem relevanten Anteil an Patienten, die in europäischen Zentren behandelt wurden, ergibt sich somit eine hohe externe Validität und eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die Studie VALIANT stellt damit im Ultra-Orphan-Bereich eine robuste und umfassende Evidenzgrundlage für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegceta-coplan dar. Bei C3G und pIC-MPGN handelt es sich um Erkrankungen, die in frühen Stadien vornehmlich asymptomatisch verlaufen, sodass symptom-bezogene oder patientenberichtete Endpunkte die Krankheitsaktivität nur unzureichend abbilden können. In diesem Kontext stellen insbesondere messbare, verfolgbare Laborparameter wie Proteinurie und eGFR die zentralen und international etablierten Parameter zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und -progression dar. Proteinurie gilt als frühestes und sensitivstes Signal einer glomerulären Inflammation und erlaubt eine unmittelbare Beurteilung der Krankheitsaktivität. Eine Reduktion der Proteinurie um $\geq 50\%$ vs. Baseline oder auf Werte $< 0,88$ g/g oder < 1 g/Tag ist mit einer signifikant verbesserten Prognose und einer verlangsamten Krankheitsprogression assoziiert und stellt ein anerkanntes Therapieziel dar. Die eGFR bildet als etablierter Standardparameter die langfristige Entwicklung der Nierenfunktion ab und ist eng mit patientenrelevanten Ereignissen wie Fortschreiten zum Nierenversagen und einem Bedarf an Nierenersatzverfahren wie Dialyse oder Transplantation verbunden. Sie stellt damit das zentrale Maß für die langfristige Nierenfunktion dar.	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Parameter sind in internationalen Leitlinien und durch regulatorische Behörden als valide Surrogate anerkannt, da sie frühzeitig und zuverlässig Aussagen über langfristige Nierenfunktion ermöglichen. Diese Einordnung wird auch durch die außerordentliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) aus dem Jahr 2025 gestützt, die die Relevanz solcher Parameter für die Bewertung der Krankheitsprogression bei chronischen Nierenerkrankungen hervorhebt [10]. Eine formale krankheitsspezifische Surrogatvalidierung dieser Marker im Sinne der IQWiG-Methodik liegt jedoch für das vorliegende AWG nicht vor und ist im Ultra-Orphan-Bereich nicht darstellbar. Für die klinische Bewertung sind daher insbesondere die konsistent belegten Zusammenhänge zwischen Veränderungen von Proteinurie und eGFR und langfristigen patientenrelevanten Endpunkten maßgeblich. Vor diesem Hintergrund sind die in der Studie VALIANT beobachteten Effekte von Pegcetacoplan von besonderer Relevanz: Bereits nach 26 Wochen zeigt sich eine ausgeprägte und klinisch bedeutsame Reduktion der Proteinurie (C3G: mittlere Reduktion der FMU-uPCR um ca. 66% gegenüber Baseline; $\geq 50\%$ Reduktion bei 62,8% der Patienten vs. 6,7% unter Placebo; pIC-MPGN: mittlere Reduktion der FMU-uPCR um ca. 74% gegenüber Baseline; $\geq 50\%$ Reduktion bei 50,0% der Patienten vs. 0% unter Placebo) bei gleichzeitig klarer Stabilisierung der Nierenfunktion. Für C3G zeigt sich eine deutlich geringere Abnahme der eGFR im Vergleich zu Placebo (-2,51 vs. -7,72 ml/min/1,73 m²; Differenz: 5,2 ml/min/1,73 m²) sowie ein substantiell höherer Anteil an Patienten mit stabiler oder verbesserter Nierenfunktion (51,0 % vs. 4,4 %). Für pIC-MPGN zeigt sich sogar eine Verbesserung der eGFR	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(1,91 vs -7,40 ml/min/1,73 m²; Differenz: 9,31 ml/min/1,73 m²), was für chronisch progrediente Nierenerkrankungen als besonders bemerkenswert gilt, da üblicherweise ein kontinuierlicher und nur begrenzt reversibler Verlust der Nierenfunktion beobachtet wird. Ergänzend belegen die histologischen Analysen mit einer hohen Rate an vollständigem Rückgang der C3c-Färbung (C3G: Pegcetacoplan: 70,0% vs. Placebo: 7,1%; pIC-MPGN: Pegcetacoplan: 80,0% vs. Placebo: 16,7%), dass die Behandlung nicht nur symptomatische, sondern auch kausal krankheitsmodifizierende Effekte hat, die in die Pathophysiologie der Erkrankungen eingreifen. Das Ausmaß und die Konsistenz dieser Effekte, insbesondere bei der Senkung der Proteinurie, gehen über das bislang in dieser Indikation Beobachtete hinaus und stellen auch im Vergleich zu anderen nephrologischen Erkrankungen ein außergewöhnliches Ergebnis dar. Während der Nachweis eines Einflusses auf harte Endpunkte wie das Nierenversagen naturgemäß erst im Langzeitverlauf – mitunter erst nach Jahren oder Jahrzehnten – möglich ist, zeigen die bereits nach 26 Wochen vorliegenden Veränderungen in Proteinurie und eGFR eindeutige, klinisch etablierte und bedeutsame Signale für eine Verlangsamung des krankheitsinherenten Funktionsverlusts der Niere und damit einem Erreichen einer längeren Nierenlebenszeit für die Betroffenen. Vor diesem Hintergrund ist besonders hervorzuheben, dass Pegcetacoplan derzeit die erste und einzige Therapie darstellt, für die in einem randomisierten kontrollierten Studiensetting eine derartige, zielgerichtete Modifikation zentraler krankheitsrelevanter Parameter nachgewiesen werden konnte.	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Berücksichtigung dieser Endpunkte für die Nutzenbewertung ist daher nicht nur methodisch angemessen, sondern für eine sachgerechte Bewertung in diesen Indikationen erforderlich. Im Rahmen seiner Bewertung der Nutzendossiers zu Pegcetacoplan stuft der G-BA patientenberichtete Endpunkte sowie Ereignisse mit unmittelbarem klinischem Bezug, wie Mortalität und sicherheitsrelevante Ereignisse, als patientenrelevant ein, während laborbasierte und histologische Parameter wie Proteinurie, eGFR und komplementbezogene Marker nicht als patientenrelevant eingeordnet werden. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass die Aussagekraft patientenberichteter Endpunkte aufgrund der vorliegenden Studienpopulation mit geringer Symptomatik eingeschränkt ist. In der Studie VALIANT wurden primär klinisch etablierte Marker zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und -progression untersucht, insbesondere die Proteinurie sowie die Entwicklung der Nierenfunktion (eGFR) als frühzeitiger Parameter glomerulärer Schädigung. Diese Endpunkte bilden die zentralen pathophysiologischen Prozesse der Erkrankung ab und erlauben eine sensitive und frühzeitige Erfassung von Therapieeffekten. Demgegenüber ist die Aussagekraft patientenberichteter Endpunkte (PRO) in der vorliegenden Studienpopulation naturgemäß eingeschränkt, da ein Großteil der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn nur eine geringe oder keine klinische Symptomatik aufwies. Entsprechend sind innerhalb des Beobachtungszeitraums keine ausgeprägten Veränderungen zu erwarten, sodass diese Endpunkte die Krankheitsdynamik nur begrenzt abbilden können.	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan ist im Kontext der chronischen Behandlung insgesamt als gut und mit Placebo vergleichbar einzuordnen, ohne Hinweise auf neue oder unerwartete Sicherheitsrisiken. Die bisherigen Standardtherapien in der klinischen Praxis zur Behandlung von C3G und pIC-MPGN, insbesondere immunsuppressive Behandlungen (z. B. Mycophenolatmofetil, Kortikosteroide) oder Plasmapherese, können mit einer relevanten Nebenwirkungsbelastung (z. B. Infektionen, gastrointestinale Nebenwirkungen, metabolische Störungen oder erhöhte Infektanfälligkeit) assoziiert sein [11, 12]. Angesichts der bestehenden Hintergrundtherapie ist das insgesamt günstige und nebenwirkungsarme Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan in der Versorgungssituation als klinisch vorteilhaft einzuordnen. Dass unter Pegcetacoplan keine relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet wird, ist insbesondere im asymptomatischen Krankheitsstadium von hoher klinischer Relevanz, da therapiebedingte Nebenwirkungen in dieser Situation unmittelbar zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen würden. Zusammenfassend ergibt sich aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan insbesondere aus den in der Studie VALIANT für beide AWG nachgewiesenen Effekten auf die Reduktion der Proteinurie und die Stabilisierung der Nierenfunktion als zentrale krankheitsrelevante Parameter. Basierend auf der überwiegend vollständigen Rückbildung komplementvermittelter Ablagerungen kann die zielgerichtete Wirksamkeit von Aspaveli auf die Grunderkrankung und den Erkrankungen zugrundeliegende Krankheitsmechanismen belegt werden.	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die detaillierte Stellungnahme zu den einzelnen Kritikpunkten der G-BA-Bewertung erfolgt in den nachfolgenden Abschnitten. Dabei werden insbesondere folgende Aspekte adressiert: • Operationalisierung der Endpunkte ○ Wirksamkeitsendpunkte (Proteinurie, eGFR, C3c-Färbung, Serum-C3-Konzentration) ○ Sicherheitsendpunkte • Statistische Methoden (Nullzellenkorrektur) • Verzerrungspotential auf Studienebene	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18, Z. 8-13 S. 19 Z. 10-12 S. 20 Z. 28-30 S. 21 Z. 12-14	Operationalisierung der Wirksamkeitsendpunkte <u>Anmerkung:</u> Proteinurie: „Zum Endpunkt Proteinurie (FMU-uPCR): „Die Verwendung von mindestens 6 Baseline-Werten inklusive der Werte aus den Proben zu Tag -2, -1 und 1 (vor erster Dosierung) scheint hin-fällig, wenn 4 oder mehr Proben fehlen. In diesem Fall können im un-günstigsten Fall lediglich Werte in die Analyse eingehen, die bis zu 70 Tage vor Randomisierung entnommen wurden. Eine erhebliche Verlängerung der Beobachtungszeit wäre die Folge. Es ist unklar, wie viele Personen in den jeweiligen Armen davon betroffen sind, wodurch eine abschließende Beurteilung der Relevanz nicht erfol-gen kann.“ eGFR: „Es ist unklar, ob die CKD-EPI-Formel aus dem Jahr 2009 – mit dem Faktor „Ethnizität“ – oder die überarbeitete Version aus dem Jahr 2021 ohne diesen Koeffizienten verwendet wurde, da der pU Referenzen für beide Versionen angibt.“ C3c-Färbung: „Die Operationalisierung ist nicht in Gänze nachvoll-ziehbar. Es finden sich keine Angaben zu den verwendeten Färbe-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>stoffen und Methoden der Färbung bzw. Bewertung. Das angegebene Pathologie-Manual wurde nicht vorgelegt.“</i> Serum-C3-Messungen: „Unklar ist, nach welchen Kriterien Serum-C3-Messungen zur Berechnung des Werts zu Baseline bzw. zu Woche 26 herangezogen oder nicht berücksichtigt wurden.“ <u>Position der Swedish Orphan Biovitrum GmbH</u> Die Operationalisierung der in der Studie VALIANT erhobenen Wirksamkeitsendpunkte erfolgte auf Basis vordefinierter, im Studienprotokoll und im SAP festgelegter Kriterien. Diese entsprechen etablierten methodischen Standards in klinischen Studien und wurden konsistent und einheitlich über alle Behandlungsarme hinweg angewendet. Die vom G-BA adressierten Aspekte zur Operationalisierung betreffen verschiedene Wirksamkeitsendpunkte und werden im Folgenden endpunktspezifisch eingeordnet. Dabei wird dargestellt, dass die zugrunde liegenden Methoden jeweils klar definiert sind und kein Hinweis auf methodisch bedingte Verzerrungen der Ergebnisse besteht. Proteinurie: Die zu Baseline berücksichtigten Proben des FMU-uPCR wurden geprüft (Anhang, Tabelle 3.1). Dabei zeigte sich, dass	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die große Mehrheit der Patienten (80,0-91,7% je Arm) über mindestens 6 Baseline-Werte einschließlich der Proben zu Tag -2, -1 sowie vor Dosierung an Tag 1 verfügte. Der Anteil an Patienten mit eingeschränkter Datengrundlage zu Baseline (<6 Proben und keine Werte von Tag -2, -1 bzw. vor Dosierung an Tag 1) ist mit 2,0-8,9% sehr gering (vgl. Anhang, Tabelle 3.1). eGFR: Für die Berechnung der eGFR wurde in der Studie VALIANT die CKD-EPI-Kreatininformel einschließlich Ethnizitäts-Koeffizienten verwendet. Diese lautet: $141 \times \min(\text{Scr, SI} / \kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr, SI} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 [\text{if female}] \times \mathbf{1.159 [\text{if black}]},$ wobei: Scr, SI ist die Serumkreatininkonzentration in $\mu\text{mol/L}$; κ beträgt 61,9 für Frauen und 79,6 für Männer; α beträgt -0,329 für Frauen und -0,411 für Männer; min bezeichnet den kleineren Wert aus Scr, SI/κ und 1; max bezeichnet den größeren Wert aus Scr, SI/κ. C3c-Färbung: Die Operationalisierung der verwendeten Färbestoffe und Methoden der Färbung bzw. Bewertung wird im <i>Clinical Study Biopsy Sample Handling Manual</i> und im <i>Biopsy Reading Charter</i> beschrieben [13, 14].	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Serum-C3: Für die Berechnung der Serum-C3-Werte wurden vordefinierte, einheitliche Kriterien angewendet. Zu Baseline wurde der Mittelwert aus bis zu zwei Messungen berücksichtigt, die vor Beginn der Behandlung erhoben wurden. Sowohl zu Baseline als auch zu Woche 26 wurden, sofern mehr als zwei Messungen vorlagen, diejenigen Messungen ausgewählt, die den geringsten zeitlichen Abstand zum Behandlungsbeginn aufwiesen. Zu Woche 26 wurde ebenfalls der Mittelwert von bis zu zwei Messungen herangezogen, wobei ausschließlich Messungen innerhalb des Zeitfensters einschließlich Woche 20 bis 26 berücksichtigt wurden. Fazit Die Operationalisierung der in der Studie VALIANT erhobenen Endpunkte erfolgte auf Basis klar definierter, präspezifizierter und konsistent angewendeter Kriterien. Die zugrunde liegenden Methoden entsprechen etablierten Standards klinischer Studien und gewährleisteten eine robuste sowie vergleichbare Ableitung der jeweiligen Zielgrößen. Insgesamt ergeben sich daher aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH keine Hinweise darauf, dass die gewählten Operationalisierungen die Ergebnisse in relevantem	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ausmaß oder in unausgewogener Weise zwischen den Behandlungsarmen beeinflusst haben könnten.	
S. 29 Z. 16-23 S. 54 Z. 15-27 S. 59 Z. 26 S. 29 Z. 24-26S. 54 Z. 15-27 S. 59 Z. 26	Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte <u>Anmerkung:</u> Schweregradeinteilung der unerwünschten Ereignisse: „Als schwere UE werden in der Studie VALIANT u. a. Beeinträchtigungen klassifiziert, die normale Alltagsaktivitäten unmöglich machen. Gleichzeitig soll u. a. ein Ereignis als SUE gewertet werden, wenn eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit normale alltägliche Aktivitäten auszuführen vorliegt. Demnach sind Ereignisse zu Einschränkungen der alltäglichen Aktivitäten für schwere UE schwerwiegender bzw. eingegrenzter formuliert als für SUE. Dies kann dazu führen, dass einzelne UE, die als SUE gewertet werden, nicht gleichzeitig in die schweren UE eingehen und es im Vergleich zu anderen etablierten Schweregradierungen von UE zu einer Untererfassung der schweren UE kommen kann.“ „Es erfolgte eine studienindividuelle Einteilung des Schweregrads eines UE nach mild / moderat / schwer, für die der pU keine Begründung vorlegt. Als schwere UE wurden – neben anderen möglichen Ereignissen – in der Studie Beeinträchtigungen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>klassifiziert, die normale Alltagsaktivitäten unmöglich machen. Gleichzeitig wurde u. a. ein Ereignis den SUE zugeordnet, wenn eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit normale alltägliche Aktivitäten auszuführen vorlag. Demnach waren Ereignisse zu Einschränkungen der alltäglichen Aktivitäten für schwere UE schwerwiegender bzw. eingegrenzter formuliert als für SUE. Die Operationalisierung der Schweregradeinteilung kann dazu geführt haben, dass einzelne UE, die als SUE gewertet worden sind, nicht gleichzeitig in die schweren UE eingehen und es sich somit im Vergleich zu anderen etablierten Schweregrad-einteilungen von UE um eine Untererfassung der schweren UE handeln könnte. Dies kann eine mögliche Erklärung dafür sein, dass in beiden AWG geringfügig mehr SUE als schwere UE berichtet wurden (siehe Tabelle 12) ist bei der Interpretation der diesbezüglichen Ergebnisse zu berücksichtigen.“</i> <i>„Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (s. Kapitel 2.3.4).“</i> Beobachtungszeitraum der unerwünschten Ereignisse: <i>„Es ist zudem unklar, ob UE für Personen, die nach Woche 18 die Studienmedikation abbrechen, ggf. länger als 26 Wochen erhoben wurden und ob für diese Personen möglicherweise ein längerer</i>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Beobachtungszeitraum vorlag. Ein Abbruch zu Woche 24 könnte so z. B. zu einer zusätzlichen Erhebung von 6 Wochen zu den 26 Wochen der RCP führen. Angaben zu den Beobachtungszeiten für die UE konnten nicht identifiziert werden.“</i> <i>„Die Nachbeobachtungsdauern der jeweiligen Behandlungsarme und die Anzahl der Abbrüche der Studie für das jeweilige AWG liegen nicht vor.“</i> <i>„Angaben zur Beobachtungszeit liegen nicht vor, weshalb nicht auszuschließen ist, dass Abweichungen bei den Beobachtungszeiten für UE zwischen den Studienarmen vorliegen könnten.“</i> <u>Position der Swedish Orphan Biovitrum GmbH</u> Die vom G-BA adressierten Aspekte zur Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte betreffen sowohl die Schweregradeinteilung unerwünschter Ereignisse als auch die zugrunde liegenden Beobachtungszeiträume. Im Folgenden wird dargestellt, warum sich aus diesen Aspekten insgesamt kein Hinweis auf eine relevante Einschränkung der Aussagekraft oder Verzerrung der Sicherheitsendpunkte ergibt.	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schweregradeinteilung der unerwünschten Ereignisse: Der Schweregrad eines UE (mild, moderat, schwer) beschreibt die Intensität eines Ereignisses und basiert auf der klinischen Einschätzung der Symptomschwere und der funktionellen Beeinträchtigung. Demgegenüber erfolgt die Einstufung als SUE auf Basis der Konsequenzen bzw. klinischen Relevanz eines Ereignisses, beispielsweise in Form von Hospitalisierung, Lebensbedrohlichkeit, Tod oder einer erheblichen Einschränkung der Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen. Auch wenn funktionelle Einschränkungen in beiden Klassifikationen berücksichtigt werden, unterscheiden sich die zugrunde liegenden Bewertungskonzepte und Schwellenwerte. Bei der Einstufung als schweres UE und als SUE handelt es sich um zwei unterschiedliche und voneinander unabhängige Klassifikationsdimensionen, sodass keine Diskrepanz vorliegt [15]. Unabhängig von dieser methodischen Einordnung zeigt sich insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil von Pegcetacoplan ohne relevante sicherheitsbedingte Limitationen. Vor dem Hintergrund, dass die bisherigen Therapien bei C3G und pIC-MPGN häufig mit einer relevanten Nebenwirkungsbelastung einhergeht	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[11, 12], ist dieses Sicherheitsprofil in der Versorgungssituation als besonders positiv einzuordnen. Beobachtungszeitraum der unerwünschten Ereignisse: Die nachgereichten Angaben zur Beobachtungsdauer von UE je Behandlungsarm zeigt, dass die Beobachtungsdauer für UE faktisch mit der Studiendauer übereinstimmt und zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt in allen AWG und Behandlungsarmen ca. 26 Wochen (vgl. Anhang, Tabelle 1.1). Insgesamt zeigen sich keine systematischen Unterschiede. Therapie- oder Studienabbrüche aufgrund von UE traten in der Studie VALIANT je nach AWG und Behandlungsarm nicht oder nur selten auf (vgl. Anhang, Tabelle 1.1) und zeigen kein Ungleichgewicht zwischen den Armen. Fazit Die beobachtete Diskrepanz zwischen schweren UE und SUE stellt keine methodische Limitation dar, sondern ist eine erwartbare Folge der Anwendung unterschiedlicher, voneinander unabhängiger Klassifikationssysteme. Gleichzeitig zeigen die Analysen, dass die Beobachtungsdauer für UE zwischen den Behandlungsarmen	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vergleichbar ist und keine relevanten Unterschiede bestehen. Insgesamt ergeben sich somit aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH keine Hinweise darauf, dass die gewählte Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte oder Unterschiede in den Beobachtungszeiten die Ergebnisse in relevantem Ausmaß oder in unausgewogener Weise zwischen den Behandlungsarmen beeinflusst haben könnten. Zusammenfassend ist das insgesamt beobachtete Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan als gut und mit Placebo vergleichbar einzuordnen, ohne Hinweise auf neue oder unerwartete Risiken, was im Kontext der bisherigen Standardtherapie als klinisch vorteilhaft einzuordnen ist.	
S. 43 Z. 1 S. 46 Z. 4 S. 47 Z. 14 S. 48 Z. 9	Statistische Methoden: Nullzellenkorrektur <u>Anmerkung:</u> <i>„Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen vor (z. B. Nullzellenkorrektur)“</i> <u>Position der Swedish Orphan Biovitrum GmbH</u> Zur Sicherstellung der Berechenbarkeit und Stabilität der Effektmaße wurde bei Vorliegen von Nullzellen in den Responder-Analysen eine standardisierte Kontinuitätskorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen der 2x2-Tabelle) angewendet. Dieses Vorgehen ent-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 59 Z. 3, 4, 21, 27	spricht den im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Empfehlungen und ermöglicht eine konsistente und methodisch nachvollziehbare Auswertung [16].	
S. 33 Z. 4-7; 13-29; 33-42 S. 34 Z. 1-6 S. 33 Z. 8-12	Verzerrungspotential auf Studienebene <u>Anmerkung:</u> Baseline Imbalancen zwischen beiden Armen: „Die post hoc erfolgte Aufteilung in 2 Teilpopulationen – C3G (AWG A) bzw. IC-MPGN (AWG B) –, ohne eine dies-bezüglich stratifizierte Randomisierung, führte zu Baseline Imbalancen.“ • „In der C3G-Population liegen zu Baseline Imbalancen im Pegcetacoplan-Arm (N = 51) gegenüber dem Placebo-Arm (N = 45) [...] vor [...] Diese Imbalancen deuten auf eine höhere Krankheitsmanifestation im Pegcetacoplan-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zu Baseline hin.“ • „In der IC-MPGN-Population liegen zu Baseline Imbalancen im Pegcetacoplan-Arm (N = 12) gegenüber dem Placebo-Arm (N = 16) [...] vor [...] Eine systematische einseitige Imbalance zugunsten eines Behandlungsarms ist in den beobachteten Baseline-Charakteristika nicht erkennbar.“	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein): „Für die Gesamtpopulation (s. Anhang) werden zur Randomisierung bei 11 % (Pegcetacoplan) bzw. 15 % (Placebo) der Patientinnen und Patienten schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)“ berichtet. Es fehlen diesbezügliche AWG-spezifische Angaben und Angaben dazu, wie viele bzw. welche Baseline-Charakteristika davon betroffen sind.“ Fehlende Angaben zu Patientenfluss, Protokollverletzungen und Begleitmedikationen: „Angaben zum Patientenfluss (Abbrüche, ICE, Beobachtungsdauer), Protokollverletzungen, Begleitmedikationen liegen entweder nicht oder lediglich auf Ebene der Gesamtpopulation vor.“ „Die Beurteilung der Protokollverletzungen für die jeweiligen Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) ist nicht möglich, da entsprechende Angaben vom pU nicht vorgelegt wurden.“ Studienteilnehmende in Deutschland: „Eine detaillierte Verteilung der eingeschlossenen Personen entsprechend der teilnehmenden	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Nationen wurden nicht vorgelegt. Es ist somit unklar, wie viele Studienteilnehmende in Deutschland eingeschlossen wurden.“</i> Abweichung Studienpopulation von Zulassungspopulation: „Gemäß Studienbeschreibung weicht die Studienpopulation gegenüber der Zulassungspopulation in Hinblick auf diverse Aspekte ab.“ <i>„Es finden sich in der Studie keine Personen mit sekundären Formen der C3G und IC-MPGN. Laut Fachinformation war hingegen explizit die primäre Form der IC-MPGN eingeschlossen, sekundäre Formen der C3G wurden demgegenüber jedoch nicht ausgeschlossen. Zudem wurden Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht > 100 kg überwiegend von der Studie VALIANT ausgeschlossen. Eine Obergrenze für das Körpergewicht findet sich in der Fachinformation nicht. Insgesamt knapp 9 % aller Teilnehmenden erhielten während der Studie keine RAS-Inhibitoren. Ob dieser Anteil entsprechend der Zulassung auf Kontraindikationen gegenüber RAS-Inhibitoren zurückzuführen ist, ist nicht beschrieben. Es bleibt unklar, ob die gesamte Studienpopulation die zulassungs-relevante Kombinationstherapie erhielt bzw. diese zulassungskonform durch eine Kontraindikation ausgeschlossen war.“</i>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Aussagen über nachfolgend dargestellte Gruppen sind demnach nicht oder nur eingeschränkt möglich. Dies betrifft Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Nierentransplantation mit 8 % (AWG A) bzw. 4 % (AWG B), mit Dialyse mit rund 6 % (AWG A) bzw. 4 % (AWG B) sowie den C3G-Subtyp „Dense Deposit Disease“ (DDD) mit 8 % (AWG A). Die Studienteilnehmenden waren im Median 20 Jahre (AWG A) bzw. 16 Jahre (AWG B) alt, wobei rund 40 % (AWG A) bzw. 60 % (AWG B) unter 18 Jahre alt waren. Aussagen zu Personen, die deutlich älter als das berichtete Medianalter sind, sind daher möglicherweise nur eingeschränkt möglich. Des Weiteren wurde in Hinblick auf die eGFR in AWG A entgegen den Einschlusskriterien mindestens 1 Person mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m² in beiden Armen eingeschlossen, die genaue Anzahl an Personen ist jedoch nicht bekannt. Zudem lagen die eGFR-Werte eher im oberen Bereich (Median: 76 bzw. 98 ml/min/1,73m² (AWG A) bzw. 85 ml/min/1,73m² (AWG B)), sodass Aussagen zu Personen mit tendenziell schwerer Erkrankung bei verminderter GFR nur eingeschränkt getroffen werden können.“ „Aufgrund der vorliegenden Angaben können sich Einschränkungen der Ergebnissicherheit bei älteren Patientinnen und Patienten, bei jenen mit schwerer Niereneinschränkung sowie bei Personen mit	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>einer Kontraindikation gegenüber RAS-Inhibitoren ergeben. So war bspw. die Hälfte der eingeschlossenen Personen in AWG A zwischen 12 und 20 Jahren und in AWG B zwischen 12 und 16 Jahren alt. Mögliche weitere Einschränkungen der externen Validität können sich zudem für beide AWG durch den Ausschluss von Personen mit einem Körpergewicht über 100 kg und nur wenigen Einschlüssen von Personen mit einer Nierentransplantation sowie von Personen mit dem C3G-Subtyp „DDD“ ergeben.“</i> <u>Position der Swedish Orphan Biovitrum GmbH</u> Die vom G-BA adressierten Aspekte zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurden umfassend und unter Berücksichtigung sämtlicher relevanter Dimensionen bewertet. Hierzu zählen insbesondere AWG-spezifische Baseline-Werte, AWG-spezifische Angaben zum Patientenfluss und zur Studiumsetzung sowie Aspekte der externen Validität. Im Folgenden wird erläutert, warum sich aus diesen Punkten insgesamt kein Hinweis auf ein relevantes Verzerrungspotenzial ergibt. Baseline Imbalancen zwischen beiden Armen: Die post hoc Aufteilung in die Teilpopulationen C3G und IC-MPGN ist im Kontext der im Beratungsgespräch formulierten Anforderungen zu betrachten. Der G-BA hat dort explizit zwei klinisch abgrenzbare Patientengrup-	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pen mit unterschiedlichen Versorgungssituationen adressiert, so dass eine getrennte Betrachtung medizinisch angezeigt ist. Die im Dossier dargestellte getrennte Auswertung stellt damit eine konsequente Umsetzung dieser Vorgabe dar. In der Folge sind gewisse Imbalancen aufgrund der geringen Fallzahlen in den Teilpopulationen methodisch erwartbar, da eine nachgelagerte Aufteilung randomisierter Studienpopulationen regelhaft zu erhöhter Varianz einzelner Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen führt. Diese Unterschiede sind daher nicht als Hinweis auf eine systematische Verzerrung auf Studienebene zu interpretieren, sondern spiegeln die statistisch inhärente Unsicherheit kleiner Stichproben wider. Im Dossier wurden ergänzend die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen, um die Validität der Analysen abzusichern. Die Effektschätzer in den Teilpopulationen sind hinsichtlich Richtung und Größenordnung mit der Gesamtpopulation konsistent. In der Studie trat lediglich ein einzelner Todesfall im Pegcetacoplan-Arm auf, der auf eine COVID-19-Pneumonie zurückgeführt und vom Prüfarzt als nicht behandlungsbedingt bewertet wurde. Für den Endpunkt Mortalität ergibt sich kein Hinweis auf eine verzerrte Interpretation. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen,	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass höhere Proteinurie-Werte und ein niedrigeres eGFR-Niveau im Pegcetacoplan-Arm der C3G-Population, tendenziell auf eine höhere Krankheitslast zu Baseline im Pegcetacoplan-Arm hindeuten. Mögliche Verzerrungen wären also - sofern vorhanden – zu Ungunsten von Pegcetacoplan zu erwarten. Dennoch zeigen sich konsistente und ausgeprägte Behandlungseffekte zugunsten von Pegcetacoplan auf die zentralen krankheitsrelevanten Endpunkte, insbesondere eine deutliche Reduktion der Proteinurie sowie eine Stabilisierung der Nierenfunktion im Vergleich zu Placebo. Dies unterstreicht die Robustheit der beobachteten Effekte. Schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein): Die vom G-BA angesprochenen schweren Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)“ wurden AWG-spezifisch ausgewertet (Anhang, Tabelle 2.1). Dabei waren in dem AWG C3G insgesamt 7/96 (7,3%) Patienten betroffen (Pegcetacoplan: 5/51 (9,8%); Placebo: 2/45 (4,4%)) und in dem AWG IC-MPGN 8/28 (28,6%) Patienten (Pegcetacoplan: 2/12 (16,7%); Placebo: 6/16 (37,5%)). Der höhere prozentuale Anteil in dem AWG IC-MPGN ist dabei im	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kontext der geringen Fallzahlen zu interpretieren, da bereits einzelne Fälle zu deutlichen relativen Unterschieden führen können. Die identifizierten schweren Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)“ betreffen ausschließlich jugendliche Patienten und resultieren aus einer fehlerhaften Klassifikation im IRT-System. Konkret handelt es sich um Patienten, bei denen im Einklang mit dem Studiendesign keine Baseline-Biopsie im Rahmen der Studie durchgeführt wurde, wohl aber eine frühere (historische) Biopsie zur Diagnosesicherung vorlag. Im Randomisierungssystem wurde die entsprechende Frage „Lag eine studienbezogene und/oder historische Biopsie vor?“ fälschlicherweise mit „ja“ beantwortet, wodurch diese Patienten der Kategorie „mit Baseline-Biopsie“ zugeordnet wurden, obwohl im Sinne des Stratifikationsfaktors keine Baseline-Biopsie vorlag. Dies führte zu einer formalen Fehlzurordnung im Stratifikationsfaktor, ohne dass die zugrunde liegende diagnostische Absicherung oder die klinische Charakterisierung der Patienten betroffen war. Im Hinblick auf die vom G-BA adressierte Frage nach einer möglichen Beeinträchtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisie-	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rungssequenz wurde daher geprüft, ob diese Fehlklassifikation ein relevantes Ungleichgewicht in der Randomisierung oder in den Baseline-Charakteristika der Behandlungsarme verursacht hat (Anhang, Tabelle 2.1). Die Auswertung der betroffenen Patienten zeigt jedoch weder in C3G noch in pIC-MPGN ein konsistentes Muster bei krankheitsspezifischen Baseline-Merkmalen, das auf ein systematisches Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen hindeuten würde. Insgesamt ergeben sich damit keine Hinweise darauf, dass die festgestellten Protokollverletzungen die Randomisierung beeinträchtigt oder zu einem wesentlichen Verzerrungspotenzial auf Studienebene geführt haben. Fehlende Angaben zu Patientenfluss, Protokollverletzungen und Begleitmedikationen: Die Auswertungen zum Patientenfluss zeigen, dass Therapie- und Studienabbrüche in beiden AWG insgesamt selten auftreten und kein konsistentes Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen vorliegt (vgl. Anhang, Tabelle 1.1). Auch im Hinblick auf Intercurrent Events (ICE) ergibt sich kein systematisches Muster zwischen den Behandlungsarmen. Relevante Ereignisse wie der Einsatz verbotener Medikation oder der Abbruch der Studienmedikation treten in beiden Armen in vergleich-	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	barer Größenordnung auf (vgl. Anhang, Tabelle 1.1). Auch für Protokollverletzungen zeigen die nachgereichten Daten kein strukturelles Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil von Patienten mit mindestens einer wesentlichen Protokollabweichung ist in AWG A zwischen beiden Armen vergleichbar (45,1 % vs. 48,9 %) und in AWG B in einer ähnlichen Größenordnung (66,7 % vs. 75,0 %) (vgl. Anhang, Tabelle 1.1). Die Darstellung krankheitsrelevanter Begleitmedikationen zeigt ebenfalls eine breite und vergleichbare Verteilung zwischen den Behandlungsarmen in beiden AWG ohne Hinweise auf systematische Unterschiede. Studienteilnehmende in Deutschland: Ein relevanter Anteil von 37,3 % bis 56,3% der Patienten stammt aus europäischen Zentren (vgl. Anhang, Tabelle 1.1). In Deutschland wurden im AWG A (C3G) insgesamt 4 Patienten (8,3 %) eingeschlossen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH aufgrund des substantiellen Anteils europäischer Studienteilnehmer gegeben. Abweichung Studienpopulation von Zulassungspopulation: Das breit angelegte AWG von Pegcetacoplan adressiert sowohl erwachsene als auch jugendliche Patienten mit C3G und IC-MPGN und um-	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fasst damit per Definition eine heterogene Patientenpopulation. Insbesondere aufgrund der Zulassung von Pegcetacoplan für eine erweiterte Patientenpopulation hinsichtlich Altersgruppen und Krankheitsentitäten wurde eine Orphan Designation erteilt [4]. Dieses breite AWG reflektiert somit den bestehenden medizinischen Bedarf über verschiedene Patientengruppen hinweg. Gerade bei Ultra-Orphan-Erkrankungen wie der C3G und pIC-MPGN sind einzelne Subgruppen, insbesondere solche mit spezifischen klinischen Charakteristika wie Transplantationsstatus, Dialysepflichtigkeit oder seltene Subtypen wie DDD, in einer randomisierten Phase-III-Studie nur in begrenztem Umfang vertreten. Gleichzeitig bildet die Studie VALIANT die zentrale Zielpopulation der Erkrankung einschließlich jugendlicher Patienten sowie wesentlicher klinischer Subgruppen umfassend ab. Es ergibt sich daher eine insgesamt gute Übereinstimmung zwischen Studienpopulation und zugelassener Zielpopulation. Bei sekundären Formen der C3G liegt der Erkrankung eine andere Ursache (z.B. Infektionen oder immunologische Erkrankungen) zugrunde [17, 18]. Die Glomerulonephritis ist Folge der Grunderkrankung. Entsprechend richtet sich die Behandlung in diesen Fällen primär gegen die zugrunde liegende Erkrankung (z. B. antiinfektive	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie, immunmodulatorische oder klon-gerichtete Therapie) [12, 19]. In der VALIANT-Studie wurden ausschließlich Patienten mit primärer C3G eingeschlossen, da hier die Dysregulation des Komplementsystems primäre Ursache ist. Sekundäre Ursachen liegen nicht vor. Daher lässt sich bei einer gezielten Behandlung der verursachenden Komplementdysregulation mit Pegcetacoplan die Wirksamkeit der Therapie beurteilen, ohne dass die Behandlung von weiteren Ursachen das Therapieergebnis beeinflussen können. Ebenso stellt der Ausschluss von Patienten mit einem Körpergewicht >100 kg eine übliche Maßnahme zur Begrenzung pharmakokinetischer Variabilität dar. Es kann daher explizit nicht von einer Abweichung zwischen Zulassungs- und Studienpopulation gesprochen werden. Unabhängig davon ist positiv hervorzuheben, dass der G-BA die breite und zulassungskonforme Studienpopulation der VALIANT-Studie anerkennt. Die eingeschlossenen Patientengruppen (z.B. nach Transplantation, Dialysepflichtigkeit, höheres Alter oder der Subtyp DDD) sowie deren Verteilung entsprechen dabei dem erwartbaren Spektrum innerhalb einer Ultra-Orphan-Erkrankung. Besonders relevant ist in diesem Zusammenhang, dass Pegcetacoplan über die im Dossier untersuchten Subgruppen (Alter, Trans-	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	plantationshistorie, eGFR) hinweg konsistente und ausgeprägte Behandlungseffekte zeigt. Im Hinblick auf die Anwendung von Pegcetacoplan in der Studie VALIANT ist Folgendes festzuhalten: Das VALIANT-Protokoll erforderte bei Studieneinschluss keine Behandlung mit einem RAS-Medikament, und Kontraindikationen für RAS-Inhibitoren mussten nicht angegeben werden. Daher konnten aus den Studiendaten keine direkten Informationen zu Patienten mit Kontraindikationen auf RAS-Inhibitoren abgeleitet werden. Die unterstützende Basistherapie erfolgte gemäß der lokalen klinischen Praxis, sodass Patienten auch dann eingeschlossen werden konnten, wenn sie zu Studienbeginn keine RAS-Medikation erhielten. Die Gründe für die Nichtanwendung wurden nicht erfasst. Eine RAS-Medikation kann bei einigen Patienten ungeeignet sein oder nicht toleriert werden, insbesondere bei Hypotonie, Hyperkaliämie oder fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung, da diese Wirkstoffe mit Risiken wie Blutdruckabfall, Hyperkaliämie und einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate verbunden sind, was eine sorgfältige Überwachung oder ein Absetzen erforderlich machen kann. Vor diesem Hintergrund gilt das Fehlen einer RAS-Medikation bei etwa 10 % der Patienten zu Studienbeginn als klinisch plausibel.	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie Fazit <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit Insgesamt ergeben sich aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH keine belastbaren Hinweise auf ein relevantes Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Weder die beobachteten Baseline-Imbalancen noch die nachgereichten AWG-spezifischen Angaben zu Patientenfluss, Intercurrent Events, Beobachtungsdauer, Protokollverletzungen und Begleitmedikationen weisen auf systematische Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hin. Auch im Hinblick auf die Herkunft der eingeschlossenen Patienten sowie Unterschiede zwischen Studien- und Zulassungspopulation ergeben sich keine Anhaltspunkte dafür, dass die Interpretierbarkeit oder Übertragbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt wäre. Unter Berücksichtigung der ungünstigeren Baseline-Charakteristika im Pegcetacoplan-Arm verdeutlichen die beobachteten Effekte vielmehr die Robustheit der Behandlungsergebnisse. Die Studie VALIANT stellt damit aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH insgesamt eine geeignete und belastbare Grundlage zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan in den zugelassenen AWG dar.	

Literaturverzeichnis

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. ASPAVELI® 1 080 mg Infusionslösung; Stand der Fachinformation: Januar 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. Simon-Tillaux N, Chauvet S, El Mehdi D, et al. APL-2 Prevents Both C3 and C5 Convertase Formation and Activity: A Potential Therapeutic for Renal Diseases; Poster SA-PO609 [Zugriff: 15.04.2026]. URL: <https://apellismedicalhub.com/immune-complex-membranoproliferative-glomerulonephritis-ic-mpgn-and-c3-glomerulopathy-c3g/american-society-of-nephrology-asn-2019/apl-2-prevents-both-c3-and-c5-convertase-formation-and-activity-a-potential-therapeutic-for-renal-diseases/>.
3. European Commission. Commission Implementing Decision of 15.01.2026 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2021)9581 final for “ASPAVELI - pegcetacoplan”, an orphan medicinal product for human use. 2026.
4. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report Aspaveli (pegcetacoplan) Treatment of C3 glomerulopathy with or without immune complexes EU/3/22/2716 [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/aspaveli-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf-0.
5. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney International*. 2018; 93 (4): 977–85. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.10.022>.
6. Caravaca-Fontán F, Toledo-Rojas R, Huerta A, et al. Comparative Analysis of Proteinuria and Longitudinal Outcomes in Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep*. 2025; 10 (4): 1223–36. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.01.024>.
7. Masoud S, Wong K, Pitcher D, et al. Quantifying association of early proteinuria and estimated glomerular filtration rate changes with long-term kidney failure in C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis using the United Kingdom RaDaR Registry. *Kidney International*. 2025; 2025 (108): 455–69. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.06.003>.
8. Servais A, Noël L-H, Roumenina LT, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney International*. 2012; 82 (4): 454–64. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.63>.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN); Auflage/Version Datum: März 2025, V01 [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/090-003>.
10. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Außerordentliche Stellungnahme zur Akzeptanz der geschätzten glomerulären Filtrationsrate und Al-bumin-urie/Protein-urie als Surrogatparameter für die Progression bei chronischer Nierenkrankheit [online]. 2025 [Zugriff: 20.05.2026]. URL: <https://www.dgfn.eu/stellungnahmen-details/stellungnahme-zur-akzeptanz-der-geschaetzten-glomerulaeren-filtrationsrate-und-albuminurie-proteinurie-als-surrogatparameter-fuer-die-progression-bei-ckd.html>.
11. Kavanagh D, Ariceta G, Vivarelli M, et al. Current and Emerging Therapies for C3 Glomerulopathy and Primary (Idiopathic) Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep*. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.10.020>.

12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021; 100 (4S): S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
13. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Clinical Study Biopsy Sample Handling Manual - VALIANT. V1.0. 2021.
14. Apellis Pharmaceuticals, Inc. A Biopsy Reading Charter - APL2-C3G-310 (VALIANT). 2024.
15. ICH Expert Working Group. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A [online]. 1994 [Zugriff: 20.05.2026]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 8.0 vom 19.12.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
17. Bomback AS, Markowitz GS, Appel GB. Complement-Mediated Glomerular Diseases: A Tale of 3 Pathways. *Kidney Int Rep*. 2016; 1 (3): 148–55. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.06.005>.
18. Mashayekhi M, Zuckerman JE, Barratt J, et al. C3 Glomerulopathy Diagnosis, Current Treatments, and Emerging Therapies. *Kidney Med*. 2026; 8 (3): 101258. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2026.101258>.
19. Noris M, Remuzzi G. C3G and Ig-MPGN-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant*. 2024; 39 (2): 202–14. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad182>.

Nachreichung von Daten der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	25. Juni 2026
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan (Aspaveli®)
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

Nachreichung von Daten

Tabelle 1.1: Begleitmedikation auf Ebene der Wirkstoffklassen (ATC2), Anzahl Patienten, die mindestens eine Medikation aus der jeweiligen Wirkstoffklasse erhalten haben, aus Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

	C3G (AWG A)			pIC-MPGN (AWG B)			Studie Valiant		
ATC2-Code - Wirkstoffklasse	Pegcetacoplan (N=51) n (%)	Placebo (N=45) n (%)	Gesamt (N=96) n (%)	Pegcetacoplan (N=12) n (%)	Placebo (N=16) n (%)	Gesamt (N=28) n (%)	Pegcetacoplan (N=63) n (%)	Placebo (N=61) n (%)	Gesamt (N=124) n (%)
A01 - STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	0	1 (2,2%)	1 (1,0%)	0	1 (6,3%)	1 (3,6%)	0	2 (3,3%)	2 (1,6%)
A02 - DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	19 (37,3%)	13 (28,9%)	32 (33,3%)	6 (50,0%)	6 (37,5%)	12 (42,9%)	25 (39,7%)	19 (31,1%)	44 (35,5%)
A03 - DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	3 (5,9%)	1 (2,2%)	4 (4,2%)	0	0	0	3 (4,8%)	1 (1,6%)	4 (3,2%)
A04 - ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	3 (5,9%)	5 (11,1%)	8 (8,3%)	1 (8,3%)	1 (6,3%)	2 (7,1%)	4 (6,3%)	6 (9,8%)	10 (8,1%)
A06 - DRUGS FOR CONSTIPATION	0	2 (4,4%)	2 (2,1%)	0	1 (6,3%)	1 (3,6%)	0	3 (4,9%)	3 (2,4%)
A07 - ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS	4 (7,8%)	4 (8,9%)	8 (8,3%)	1 (8,3%)	0	1 (3,6%)	5 (7,9%)	4 (6,6%)	9 (7,3%)
A09 - DIGESTIVES, INCL. ENZYMES	0	1 (2,2%)	1 (1,0%)	0	0	0	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)
A10 - DRUGS USED IN DIABETES	8 (15,7%)	4 (8,9%)	12 (12,5%)	1 (8,3%)	3 (18,8%)	4 (14,3%)	9 (14,3%)	7 (11,5%)	16 (12,9%)
A11 - VITAMINS	30 (58,8%)	29 (64,4%)	59 (61,5%)	9 (75,0%)	10 (62,5%)	19 (67,9%)	39 (61,9%)	39 (63,9%)	78 (62,9%)
A12 - MINERAL SUPPLEMENTS	8 (15,7%)	12 (26,7%)	20 (20,8%)	1 (8,3%)	6 (37,5%)	7 (25,0%)	9 (14,3%)	18 (29,5%)	27 (21,8%)
A13 - TONICS	0	0	0	0	1 (6,3%)	1 (3,6%)	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)
A16 - OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	3 (5,9%)	3 (6,7%)	6 (6,3%)	1 (8,3%)	0	1 (3,6%)	4 (6,3%)	3 (4,9%)	7 (5,6%)
B01 - ANTITHROMBOTIC AGENTS	9 (17,6%)	4 (8,9%)	13 (13,5%)	1 (8,3%)	2 (12,5%)	3 (10,7%)	10 (15,9%)	6 (9,8%)	16 (12,9%)

	C3G (AWG A)			pIC-MPGN (AWG B)			Studie Valiant		
ATC2-Code - Wirkstoffklasse	Pegcetacoplan (N=51) n (%)	Placebo (N=45) n (%)	Gesamt (N=96) n (%)	Pegcetacoplan (N=12) n (%)	Placebo (N=16) n (%)	Gesamt (N=28) n (%)	Pegcetacoplan (N=63) n (%)	Placebo (N=61) n (%)	Gesamt (N=124) n (%)
B02 - ANTIHEMORRHAGICS	1 (2,0%)	0	1 (1,0%)	0	0	0	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)
B03 - ANTIANEMIC PREPARATIONS	16 (31,4%)	12 (26,7%)	28 (29,2%)	4 (33,3%)	6 (37,5%)	10 (35,7%)	20 (31,7%)	18 (29,5%)	38 (30,6%)
B05 - BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	4 (7,8%)	5 (11,1%)	9 (9,4%)	2 (16,7%)	1 (6,3%)	3 (10,7%)	6 (9,5%)	6 (9,8%)	12 (9,7%)
C02 - ANTIHYPERTENSIVES	9 (17,6%)	3 (6,7%)	12 (12,5%)	0	1 (6,3%)	1 (3,6%)	9 (14,3%)	4 (6,6%)	13 (10,5%)
C03 - DIURETICS	20 (39,2%)	14 (31,1%)	34 (35,4%)	2 (16,7%)	6 (37,5%)	8 (28,6%)	22 (34,9%)	20 (32,8%)	42 (33,9%)
C07 - BETA BLOCKING AGENTS	12 (23,5%)	3 (6,7%)	15 (15,6%)	1 (8,3%)	3 (18,8%)	4 (14,3%)	13 (20,6%)	6 (9,8%)	19 (15,3%)
C08 - CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	19 (37,3%)	7 (15,6%)	26 (27,1%)	4 (33,3%)	2 (12,5%)	6 (21,4%)	23 (36,5%)	9 (14,8%)	32 (25,8%)
C09 - AGENTS ACTING ON THE RENIN- ANGIOTENSIN SYSTEM	47 (92,2%)	40 (88,9%)	87 (90,6%)	10 (83,3%)	16 (100,0%)	26 (92,9%)	57 (90,5%)	56 (91,8%)	113 (91,1%)
C10 - LIPID MODIFYING AGENTS	21 (41,2%)	16 (35,6%)	37 (38,5%)	3 (25,0%)	5 (31,3%)	8 (28,6%)	24 (38,1%)	21 (34,4%)	45 (36,3%)
D01 - ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	3 (5,9%)	2 (4,4%)	5 (5,2%)	0	1 (6,3%)	1 (3,6%)	3 (4,8%)	3 (4,9%)	6 (4,8%)
D02 - EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	2 (3,9%)	1 (2,2%)	3 (3,1%)	0	0	0	2 (3,2%)	1 (1,6%)	3 (2,4%)
D03 - PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS	0	0	0	1 (8,3%)	0	1 (3,6%)	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)
D04 - ANTIPRURITICS, INCL. ANTIHISTAMINES, ANESTHETICS, ETC.	1 (2,0%)	1 (2,2%)	2 (2,1%)	2 (16,7%)	2 (12,5%)	4 (14,3%)	3 (4,8%)	3 (4,9%)	6 (4,8%)
D06 - ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTICS FOR DERMATOLOGICAL USE	2 (3,9%)	0	2 (2,1%)	0	1 (6,3%)	1 (3,6%)	2 (3,2%)	1 (1,6%)	3 (2,4%)
D07 - CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	3 (5,9%)	1 (2,2%)	4 (4,2%)	0	0	0	3 (4,8%)	1 (1,6%)	4 (3,2%)

	C3G (AWG A)			pIC-MPGN (AWG B)			Studie Valiant		
ATC2-Code - Wirkstoffklasse	Pegcetacoplan (N=51) n (%)	Placebo (N=45) n (%)	Gesamt (N=96) n (%)	Pegcetacoplan (N=12) n (%)	Placebo (N=16) n (%)	Gesamt (N=28) n (%)	Pegcetacoplan (N=63) n (%)	Placebo (N=61) n (%)	Gesamt (N=124) n (%)
D10 - ANTI-ACNE PREPARATIONS	0	1 (2,2%)	1 (1,0%)	0	0	0	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)
D11 - OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	1 (2,0%)	0	1 (1,0%)	0	1 (6,3%)	1 (3,6%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)
G01 - GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	1 (2,0%)	0	1 (1,0%)	0	0	0	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)
G02 - OTHER GYNECOLOGICALS	0	1 (2,2%)	1 (1,0%)	0	0	0	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)
G03 - SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM	5 (9,8%)	9 (20,0%)	14 (14,6%)	0	2 (12,5%)	2 (7,1%)	5 (7,9%)	11 (18,0%)	16 (12,9%)
G04 - UROLOGICALS	0	1 (2,2%)	1 (1,0%)	0	2 (12,5%)	2 (7,1%)	0	3 (4,9%)	3 (2,4%)
H02 - CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	22 (43,1%)	15 (33,3%)	37 (38,5%)	4 (33,3%)	9 (56,3%)	13 (46,4%)	26 (41,3%)	24 (39,3%)	50 (40,3%)
H03 - THYROID THERAPY	4 (7,8%)	1 (2,2%)	5 (5,2%)	1 (8,3%)	0	1 (3,6%)	5 (7,9%)	1 (1,6%)	6 (4,8%)
J01 - ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	18 (35,3%)	16 (35,6%)	34 (35,4%)	8 (66,7%)	7 (43,8%)	15 (53,6%)	26 (41,3%)	23 (37,7%)	49 (39,5%)
J02 - ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	0	2 (4,4%)	2 (2,1%)	0	0	0	0	2 (3,3%)	2 (1,6%)
J05 - ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	3 (5,9%)	1 (2,2%)	4 (4,2%)	2 (16,7%)	3 (18,8%)	5 (17,9%)	5 (7,9%)	4 (6,6%)	9 (7,3%)
J07 - VACCINES	3 (5,9%)	3 (6,7%)	6 (6,3%)	0	0	0	3 (4,8%)	3 (4,9%)	6 (4,8%)
L03 - IMMUNOSTIMULANTS	0	0	0	1 (8,3%)	0	1 (3,6%)	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)
L04 - IMMUNOSUPPRESSANTS	37 (72,5%)	30 (66,7%)	67 (69,8%)	10 (83,3%)	12 (75,0%)	22 (78,6%)	47 (74,6%)	42 (68,9%)	89 (71,8%)
M01 - ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	4 (7,8%)	2 (4,4%)	6 (6,3%)	0	1 (6,3%)	1 (3,6%)	4 (6,3%)	3 (4,9%)	7 (5,6%)

	C3G (AWG A)			pIC-MPGN (AWG B)			Studie Valiant		
ATC2-Code - Wirkstoffklasse	Pegcetacoplan (N=51) n (%)	Placebo (N=45) n (%)	Gesamt (N=96) n (%)	Pegcetacoplan (N=12) n (%)	Placebo (N=16) n (%)	Gesamt (N=28) n (%)	Pegcetacoplan (N=63) n (%)	Placebo (N=61) n (%)	Gesamt (N=124) n (%)
M02 - TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	0	1 (2,2%)	1 (1,0%)	0	0	0	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)
M03 - MUSCLE RELAXANTS	2 (3,9%)	2 (4,4%)	4 (4,2%)	0	0	0	2 (3,2%)	2 (3,3%)	4 (3,2%)
M04 - ANTIGOUT PREPARATIONS	10 (19,6%)	3 (6,7%)	13 (13,5%)	1 (8,3%)	1 (6,3%)	2 (7,1%)	11 (17,5%)	4 (6,6%)	15 (12,1%)
M09 - OTHER DRUGS FOR DISORDERS OF THE MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	0	0	0	1 (8,3%)	0	1 (3,6%)	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)
N01 - ANESTHETICS	0	3 (6,7%)	3 (3,1%)	0	0	0	0	3 (4,9%)	3 (2,4%)
N02 - ANALGESICS	17 (33,3%)	19 (42,2%)	36 (37,5%)	7 (58,3%)	8 (50,0%)	15 (53,6%)	24 (38,1%)	27 (44,3%)	51 (41,1%)
N03 - ANTIEPILEPTICS	2 (3,9%)	0	2 (2,1%)	0	0	0	2 (3,2%)	0	2 (1,6%)
N05 - PSYCHOLEPTICS	8 (15,7%)	5 (11,1%)	13 (13,5%)	1 (8,3%)	2 (12,5%)	3 (10,7%)	9 (14,3%)	7 (11,5%)	16 (12,9%)
N06 - PSYCHOANALEPTICS	4 (7,8%)	5 (11,1%)	9 (9,4%)	1 (8,3%)	0	1 (3,6%)	5 (7,9%)	5 (8,2%)	10 (8,1%)
P01 - ANTIPROTOZOALS	0	2 (4,4%)	2 (2,1%)	0	0	0	0	2 (3,3%)	2 (1,6%)
P02 - ANTHELMINTICS	1 (2,0%)	0	1 (1,0%)	0	0	0	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)
R01 - NASAL PREPARATIONS	1 (2,0%)	2 (4,4%)	3 (3,1%)	1 (8,3%)	1 (6,3%)	2 (7,1%)	2 (3,2%)	3 (4,9%)	5 (4,0%)
R03 - DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	6 (11,8%)	5 (11,1%)	11 (11,5%)	1 (8,3%)	3 (18,8%)	4 (14,3%)	7 (11,1%)	8 (13,1%)	15 (12,1%)
R05 - COUGH AND COLD PREPARATIONS	4 (7,8%)	1 (2,2%)	5 (5,2%)	0	2 (12,5%)	2 (7,1%)	4 (6,3%)	3 (4,9%)	7 (5,6%)
R06 - ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	9 (17,6%)	8 (17,8%)	17 (17,7%)	1 (8,3%)	1 (6,3%)	2 (7,1%)	10 (15,9%)	9 (14,8%)	19 (15,3%)

	C3G (AWG A)			pIC-MPGN (AWG B)			Studie Valiant		
ATC2-Code - Wirkstoffklasse	Pegcetacoplan (N=51) n (%)	Placebo (N=45) n (%)	Gesamt (N=96) n (%)	Pegcetacoplan (N=12) n (%)	Placebo (N=16) n (%)	Gesamt (N=28) n (%)	Pegcetacoplan (N=63) n (%)	Placebo (N=61) n (%)	Gesamt (N=124) n (%)
R07 - OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	1 (2,0%)	1 (2,2%)	2 (2,1%)	0	0	0	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)
S01 - OPHTHALMOLOGICALS	4 (7,8%)	2 (4,4%)	6 (6,3%)	2 (16,7%)	1 (6,3%)	3 (10,7%)	6 (9,5%)	3 (4,9%)	9 (7,3%)
S03 - OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS	1 (2,0%)	0	1 (1,0%)	1 (8,3%)	0	1 (3,6%)	2 (3,2%)	0	2 (1,6%)
V01 - ALLERGENS	0	1 (2,2%)	1 (1,0%)	0	0	0	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)
V03 - ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	2 (3,9%)	3 (6,7%)	5 (5,2%)	1 (8,3%)	1 (6,3%)	2 (7,1%)	3 (4,8%)	4 (6,6%)	7 (5,6%)
V06 - GENERAL NUTRIENTS	2 (3,9%)	0	2 (2,1%)	1 (8,3%)	0	1 (3,6%)	3 (4,8%)	0	3 (2,4%)
V90 - UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,0%)	1 (2,2%)	2 (2,1%)	0	0	0	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)
ATC2: Anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC-) Klassifikation, Ebene 2 (therapeutische Hauptgruppe); n: Anzahl Patienten mit Begleitmedikation aus der jeweiligen Wirkstoffklasse; Patienten, die mehrere Medikationen aus der jeweiligen Wirkstoffklasse erhalten haben, werden nur einmal gezählt; N: Anzahl Patienten in der Population Die ATC2-Codes wurden ohne Anpassung übernommen.									

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	<< 21.05.2026 >>
Stellungnahme zu	<< Pegcetacoplan >>
Stellungnahme von	<< <i>Roche Pharma AG</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers). Am 15. Mai 2026 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Pegcetacoplan (Aspaveli®) gemäß § 35a SGB V veröffentlicht (1). Das hier bewertete Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmers (pU) Swedish Orphan Biovitrum AB wurde in der Europäischen Union am 15. Januar 2026 mit folgendem Anwendungsgebiet (AWG) zugelassen: „Aspaveli® wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G) oder primärer immunkomplexvermittelter membranproliferativer Glomerulonephritis (pIC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert (2). Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt Arzneimittel im Bereich der Nephrologie/Nephropathien und nimmt im Rahmen der Nutzenbewertung von Pegcetacoplan Stellung. <u>Anmerkung:</u>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In seinem Beschluss stuft der G-BA die Reduktion der Proteinurie (gemessen via Urin-Protein-Kreatinin-Ratio, UPCR) lediglich als Laborparameter ohne unmittelbare Patientenrelevanz ein. <u>Position Roche:</u> Roche widerspricht dieser Einschätzung und begründet die methodische sowie klinische Notwendigkeit, die Proteinurie als patientenrelevanten Endpunkt anzuerkennen, wie folgt: Patientenrelevanz der Proteinurie gemäß nationaler S3-Leitlinie Die Senkung der Proteinurie ist die tragende Säule der nephroprotektiven Therapie. Laut der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden“ (Registernummer 090-003, Stand 2025) stellt die Reduktion der Eiweißausscheidung das primäre Behandlungsziel dar, um das Fortschreiten bis hin zum terminalen Nierenversagen effektiv zu verhindern (3). Zur langfristigen Verbesserung der renalen Prognose definiert die Leitlinie klare Zielwerte: • Reduktion der Proteinurie auf < 0,5 g/d bzw. • Senkung des Protein-Kreatinin-Quotienten im Spontanurin auf < 0,4 g/g. Die Einordnung der Proteinurie als reiner „Laborwert“ steht somit im Widerspruch zum aktuellen deutschen Therapiestandard, der eine	<i>Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie</i> Als primärer Endpunkt der Studie wurde die „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“, unter anderem operationalisiert als Veränderung der log-transformierten FMU-uPCR zu Woche 26 gegenüber Baseline, erhoben. Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Proteinurie einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Proteinurie stellt - gemeinsam mit der eGFR - einen relevanten Parameter zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Proteinurie als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Eine abschließende Bewertung zur etwaigen Surrogatvalidierung der Proteinurie kann daher auf Grundlage der eingereichten Unterlagen im vorliegenden Verfahren nicht erfolgen. Der Endpunkt Proteinurie wird daher nur ergänzend dargestellt. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Pegcetacoplan gegenüber Placebo.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Senkung der Eiweißausscheidung als klinisch entscheidenden Erfolg für den Patienten definiert. Internationaler Konsens zur Validität von Surrogatparametern (KDIGO) Auch auf internationaler Ebene unterstreicht die KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases, dass die Proteinurie einer der stärksten Prädiktoren für das Langzeitergebnis der Nierenfunktion darstellt (4). Unabhängig von der Art der Intervention war eine Reduktion der Proteinurie in Beobachtungsstudien ebenfalls mit einem verbesserten Nierenergebnis assoziiert. Zudem belegt eine aktuelle Analyse randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) den direkten Zusammenhang zwischen den Therapieeffekten auf die Proteinurie und dem Nierenüberleben – definiert als Zeitspanne bis zur Verdopplung des Serumkreatinins, dem Eintritt einer terminalen Niereninsuffizienz oder dem Tod (5). Bestätigung durch aktuellen Expertenkonsens Ein aktueller, unter deutscher Beteiligung, erarbeiteter Expertenkonsens (Delphi Consensus) befasste sich speziell mit Surrogatendpunkten bei Nierenerkrankungen wie der C3-Glomerulopathie (6). Dabei wurden folgende Kernpunkte konsentiert: • Erhalt der Nierenfunktion: Die Reduktion der Proteinurie erhält die Nierenfunktion langfristig und ist ein primäres Behandlungsziel.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Therapiesteuerung: Die longitudinale Überwachung der Proteinurie ist zusammen mit anderen Markern essenziell für das Therapiemanagement. • Klinische Relevanz: Eine Reduktion der Proteinurie um $\geq 50\%$ über einen Zeitraum von 6 Monaten signalisiert einen bedeutenden therapeutischen Nutzen. • Zielwert: Eine Proteinurie von $< 1\text{ g/d}$ geht mit nachweislich besseren Behandlungsergebnissen einher. Darin bestätigt sich eindeutig die Therapie- und Patientenrelevanz des Endpunktes der Proteinurie, da er langfristig zu einem Erhalt der Nierenfunktion führt. Da die C3G eine chronisch-progressive Erkrankung mit oft jahrelangem Verlauf ist, ist der Nachweis „harter“ Endpunkte (wie Dialysepflichtigkeit) innerhalb kurzer Studienzeiträume methodisch oft kaum möglich. Roche erachtet die Anerkennung der Proteinurie als patientenrelevanten Endpunkt daher für zwingend erforderlich.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pegcetacoplan (Komplement-3-Glomerulopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9560/2026-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Pegcetacoplan_D-1292.pdf [aufgerufen am: 19.05.2026].
2. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinfo Aspaveli®: Stand: Januar 2026. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023594> [aufgerufen am: 19.05.2026].
3. AWMF. S3-Leitlinie Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases.
5. Thompson A, Carroll K, A Inker L, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol; 14(3):469–81, 2019. doi: 10.2215/CJN.08600718.
6. Caravaca-Fontán F, Fakhouri F, Licht C, Pickering MC, Schaefer F, Wong E. Delphi Consensus on Surrogate End Points in C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis. Kidney Int Rep; 11(2):103671, 2026. doi: 10.1016/j.ekir.2025.10.028.

5.3 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	27.05.2026
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan (Aspaveli®) in der Indikation Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) (Vorgangsnummer: 2026-02-15-D-1292) und in der Indikation Primäre immunkomplex-vermittelte membranproliferative Glomerulonephritis (Vorgangsnummer: 2026-02-15-D-1293)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Dr. Viola Stückemann Isaac-Fulda-Allee 24 55124 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.05.2026 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung für Pegcetacoplan (Aspaveli®) von Swedish Orphan Biovitrum AB zur Behandlung von Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) sowie zur Behandlung von Patienten mit Primärer immunkomplexvermittelter membranproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN) veröffentlicht [1]. Novo Nordisk Pharma GmbH nimmt im Folgenden Stellung. Einbezug von Patientenorganisationen Bei der C3G handelt es sich um seltene Erkrankungen für deren Behandlung mit Iptacopan (Fabhalta®) lediglich ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der C3G von der EMA zugelassen ist [2]. Für die Behandlung der sehr seltenen IC-MPGN standen bisher keine zugelassenen Therapien zur Verfügung. Aufgrund der Seltenheit der beiden Erkrankungen sowie der Schwere der Erkrankungen (hohes Risiko eines Nierenversagens) bei einem gleichzeitig vorliegenden hohen ungedeckten medizinischen Bedarf, sollten Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen in den Nutzenbewertungsprozess mit eingebunden werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pegcetacoplan (Komplement-3-Glomerulopathie und Primäre immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis); Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V [online]. 2026. [Zugriff: 27.05.2026].
URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9560/2026-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Pegcetacoplan_D-1292.pdf .
2. European Medicines Agency (EMA). Fabhalta (iptacopan) – An overview of Fabhalta and why it is authorised in the EU. [Zugriff: 27.05.2026].
URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/fabhalta-epar-medicine-overview_en.pdf .

5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Jürgen Flöge und Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e.V.

Datum	5.6.2026
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan (Aspaveli®)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Jürgen Flöge und Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Die Komplement 3 Glomerulopathie (C3G) und die primäre Immunkomplex-Membranoproliferative Glomerulonephritis (pIC-MPGN) gehören zu einer Gruppe ultra-seltener, chronisch progredienter glomerulärer Erkrankungen, deren Pathophysiologie auf einer fehlregulierten Aktivierung des Komplementsystems beruhen. Beide Erkrankungen ähneln sich in klinischer Symptomatik, sind aber als eigenständige Krankheitsformen definiert: Die C3G ist durch charakteristische Muster von dominanten Ablagerungen des Komplementproteins C3 bzw. dessen Fragmenten, insbesondere C3b, in den Glomeruli definiert. Bei der pIC-MPGN sind zusätzlich Ablagerungen von Immunglobulinen in Immunkomplexen co-dominant zu den C3-Ablagerungen nachweisbar.¹ Klinisch manifestieren sich die Erkrankungen oft schon im Kindesalter und initial typischerweise mit persistierender Proteinurie oder Hämaturie. Beide Erkrankungen sind durch einen kontinuierlichen Verlust der Nierenfunktion gekennzeichnet.² Innerhalb eines Zeitraums von etwa zehn Jahren wird bei bis zu 50 % der Patienten eine Dialyse oder Transplantation erforderlich.^{2,3} Beide Therapieoptionen sind mit einer erheblichen Krankheitslast verbunden und gehen mit großen Einschränkungen der Lebensqualität sowie einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher. Die Transplantation kann zwar die Nierenfunktion vorübergehend wiederherstellen, adressiert jedoch nicht die zugrunde liegende Komple-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mentdysregulation, sodass die Erkrankung häufig und zeitnah rezidiert und erneut zu einer Schädigung des Transplantats führen kann.⁴ Insgesamt unterstreicht dies den hohen medizinischen Bedarf an kausalen Therapieansätzen für diese Patientengruppe. Therapieansätze und medizinischer Bedarf Die derzeit leitliniengerechte Therapie der C3G und pIC-MPGN, basierend auf der 2021er KDIGO-Leitlinie zur Therapie der Glomerulonephritiden, bleibt weitgehend auf supportive Maßnahmen und unspezifische Immunsuppression beschränkt und vermag den Krankheitsverlauf in den meisten Fällen nicht ausreichend zu kontrollieren.^{5,6} Selbst eine Leitlinien-gerechte Therapie mit Kortikosteroiden plus Mykophenolat-Mofetil (MMF) oder dem Komplement C5 Antikörper Eculizumab bringt nur in einer Minderheit der Betroffenen Erfolge, führt praktisch nie zur vollständigen Krankheitsremission und vor allem im Fall von Eculizumab sind Therapie-Erfolge oft nur transient.^{5,6,9} Zudem spielen gerade im Fall von Kortikosteroiden und MMF Therapie-Nebenwirkungen eine wichtige Rolle, sodass immunsuppressions-sparende Therapieregime angestrebt werden sollen.⁸ Das gestiegene Verständnis zu den Pathomechanismen der Erkrankungen und die klinisch hohe Rate an Progression zum Nierenversagen unterstreicht, dass die o.g. Strategien die zugrunde liegende Komplementdysregulation nicht adäquat adressieren.⁷ Zentral bedeutsam ist die Erkenntnis, dass die Erkrankungen zwar eindeutig aus einer	

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fehlerhaften Aktivierung des Komplement-Systems resultieren, dass aber offensichtlich eine Hemmung auf der Ebene von C5 (z.B. mit Eculizumab) zu tief im Komplement-System angreift und daher ineffektiv ist. Daraus ergibt sich ein klarer ungedeckter medizinischer Bedarf an zielgerichteten, kausalen wirksamen Therapien im Komplementsystem für die C3G und pIC-MPGN. Wissenschaftliche Evidenz zu Pegcetacoplan (VALIANT) Die Phase 3-Studie VALIANT ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und erwachsenen Patienten mit bestätigter C3G oder pIC-MPGN und die maßgebliche Zulassungsstudie von Pegcetacoplan in diesen Indikationen. In der Studie wurden auch transplantierte und immunsupprimierte Patienten eingeschlossen.¹⁰ Die Studieneinschlusskriterien und das rekrutierte Patientenkollektiv von 124 Patienten im Durchschnittsalter von 22-29 Jahren in der Studie spiegeln die Breite des klinischen Versorgungsspektrums in Deutschland in pädiatrischer Nephrologie und adulter Nephrologie adäquat wider. Der primäre Endpunkt der Studie, die Veränderung der Proteinurie nach 6 Monaten unter Pegcetacoplan-Behandlung im Vergleich zur Baseline, wurde mit 68 % [95%-KI, -75 bis -57, p= <0,0001] erreicht. Dazu wurden die sekundären Endpunkte des zusammengesetzten renalen Endpunktes und eine Reduktion der Proteinurie um mindestens 50% bei knapp 50% bzw. 60% der mit Pegcetacoplan behandelten Patienten erreicht wurde.	

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weitere pathophysiologische Endpunkte, wie die Elimination von C3-Fragment-Ablagerungen und die Stabilisierung der eGFR wurden unter Pegcetacoplan klinisch relevant erreicht. Die erzielten klinischen Verbesserungen erfüllen die von den klinischen Registern, wie RADAR, ausgegebenen Anforderungen an Therapieerfolg und zeigen klar die kausale Intervention der Therapie in das Krankheitsgeschehen und den prognostisch günstigen Verlauf der Patienten unter Therapie.^{2,11} Unter Betrachtung der frühen Therapieintervention, bezogen auf Lebensalter (Durchschnitt 28 Jahre) und Zeit zwischen Krankheitsdiagnose und Therapie, sowie der relativ gut erhaltenen Nierenfunktion (durchschnittliche eGFR um 80 ml/min), war es nicht zu erwarten, dass klassische klinisch harte Endpunkte erreicht würden oder dass sich statistisch signifikant Quality of Life Erhebungen bei weitestgehend asymptomatischer Selbsteinschätzung der Patienten veränderten. Vielmehr zeigt die Studie, dass alle wichtigen krankheitsprognostischen Parameter mit Endpunkten adressiert und mit klinisch relevantem Ausmaß erreicht wurden und damit der medizinische Bedarf an Therapien der C3G und primären IC-MPGN erfüllt wird. Weiterhin zeigt die Studie auf, dass frühe Intervention in chronischen Erkrankungen der Niere eine wichtige Zukunftsperspektive der Nephrologie ist, um Nierenversagen im hochrisiko-Kollektiv zu verhindern.	

Literaturverzeichnis

1. Fakhouri, F., Le Quintrec, M. & Frémeaux-Bacchi, V. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties. *Kidney International* **98**, 1135–1148 (2020).
2. Masoud, S. *et al.* Quantifying association of early proteinuria and estimated glomerular filtration rate changes with long-term kidney failure in C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis using the United Kingdom RaDaR Registry. *Kidney International* S0085253825004910 (2025) doi:10.1016/j.kint.2025.06.003.
3. Wong, K. *et al.* Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. *The Lancet* **403**, 1279–1289 (2024).
4. Tarragon Estebanez, B. & Bomback, A. S. C3 Glomerulopathy: Novel Treatment Paradigms. *Kidney International Reports* **9**, 569–579 (2024).
5. Rovin, B. H. *et al.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International* **100**, S1–S276 (2021).
6. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). S3-Leitlinie: “Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN)”. *S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden* (2025).
7. Nester, C. *et al.* Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group. *CJASN* **19**, 1201–1208 (2024).
8. Hendra, H. & Salama, A. D. Steroids as treatment for glomerulonephritis: time for a rethink. *Nephrology Dialysis Transplantation* **37**, 1212–1217 (2022).
9. Ruggenenti, P. *et al.* C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases* **74**, 224–238 (2019).
10. Fakhouri, F. *et al.* Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. *N Engl J Med* **393**, 2210–2220 (2025).
11. Nester, C. *et al.* Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group. *CJASN* **19**, 1201–1208 (2024).

5.5 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2026
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan (Aspaveli)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Tobias Herden, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2026 eine Nutzenbewertung zu Pegcetacoplan (Aspaveli) von Swedish Orphan Biovitrum AB veröffentlicht. Das Orphan Drug Pegcetacoplan ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patient:innen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G) oder primärer immunkomplexvermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS) Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert. In der zusammenfassenden Darstellung der doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie zeigen sich weder positive noch negative Effekte. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies unter anderem mit einer deutlichen Reduktion der Proteinurie und einer Stabilisierung der Nierenfunktion.	
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Proteinurie, eGFR, sowie C3c-Färbung nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbe-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pegcetacoplan

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. Juni 2026

von 14:20 Uhr bis 14:41Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi)**:

Herr Hohmann

Frau Groetsch

Frau Dr. Langenfeld

Herr Dr. Girgel

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)**:

Herr Prof. Dr. Floege

Frau Prof. Dr. Weinmann-Menke

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Budden:

Frau Florschütz

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Frau Dr. Kuckelsberg

Frau Dr. Stückemann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma GmbH**:

Herr Dr. Peters

Herr Dr. Schwaderer

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 14:20 Uhr

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Ich hoffe, ich bin zu sehen und zu hören. – Gut. Ich entschuldige mich für die Verzögerung. Wir hatten gerade eine etwas länger andauernde Anhörung. Aber nichtsdestotrotz starten wir jetzt mit der Anhörung zu Pegcetacoplan – nicht ganz einfach auszusprechen, das gilt auch für die Indikation, um die es heute geht – zur Behandlung von Jugendlichen ab zwölf Jahren und Erwachsenen, zum einen mit C3-Glomerulopathie oder mit primärer Immunkomplex-vermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis.

Zugrunde liegt für die heutige Anhörung die Bewertung der Fachberatung Medizin vom 15. Mai 2026. Und in diesem Verfahren haben Stellung genommen neben Sobi als pharmazeutischem Unternehmer, die Firma Novo Nordisk, die Novartis Pharma GmbH, Roche Pharma AG, der VfA sowie Professor Dr. Floege und Frau Professor Dr. Weinmann-Menke von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie.

Für das Protokoll muss ich einmal die Anwesenheit der Teilnehmer der heutigen Anhörung feststellen. Das ist für Sobi Herr Hohmann.

Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrum AB): Anwesend. Guten Tag!

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Frau Groetsch?

Frau Groetsch: Guten Tag! Anwesend.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Frau Dr. Langenfeld?

Frau Dr. Langenfeld (Sobi): Anwesend.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Herr Dr. Girgel?

Herr Dr. Girgel (Sobi): Anwesend. Hallo!

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Dann für die DGfN Professor Dr. Floege?

Herr Prof. Dr. Floege (DGfN): Frau Weinmann-Menke kann leider nicht teilnehmen.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Ah, vielen Dank für die Information. – Dann für die Firma Novo Nordisk, Frau Dr. Kuckelsberg?

Frau Dr. Kuckelsberg (Novo Nordisk Pharma GmbH): Hallo! Ich bin da.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Frau Dr. Stückemann?

Frau Dr. Stückemann (Novo Nordisk Pharma GmbH): Ja. Hallo!

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Für Novartis Pharma sind Frau Budden -

Frau Budden (Novartis Pharma GmbH): Hallo!

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): – und Frau Florschütz angemeldet.

Frau Florschütz (Novartis Pharma GmbH): Auch anwesend. Hallo!

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Für Roche Pharma: Herr Dr. Peters?

Herr Dr. Peters (Roche Pharma GmbH): Ja. Hallo!

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Und Herr Dr. Schwaderer?

Herr Dr. Schwaderer (Roche Pharma GmbH): Jawohl, ich bin auch anwesend. Hallo!

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Und für den VfA begrüßen wir Herrn Herden.

Herr Herden (VfA): Anwesend. Hallo!

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Gut. – Wem von der Firma Sobi darf ich das Wort übergeben? Wer macht die Einführung von Ihnen? Herr Hohmann?

Herr Hohmann (Sobi): Genau. Vielen Dank. – Sehr geehrte Frau Dr. Nies! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die kurze Begrüßung und die einleitenden Worte zur heutigen Anhörung. Wenn Sie erlauben, Frau Nies, würden wir mit einer kurzen Vorstellung des Sobi-Teams für die heutige Anhörung beginnen. Dafür übergebe ich das Wort direkt an meine Kollegen, beginnend mit Frau Groetsch.

Frau Groetsch (Sobi): Guten Tag! – Mein Name ist Anne Groetsch, und ich bin als Market-Access-Managerin für das Dossier verantwortlich.

Frau Dr. Langenfeld (Sobi): Mein Name ist Benedikta Langenfeld, und ich leite seitens Sobi das medizinische Team für Komplement-vermittelte Erkrankungen und metabolische Erkrankungen.

Herr Dr. Girgel (Sobi): Hallo! Stefan Girgel. Ich bin Medical Advisor bei Sobi im Bereich der Complement-Mediated Diseases und habe am Dossier mitgearbeitet.

Herr Hohmann (Sobi): Mein Name ist David Hohmann. Ich verantworte bei Sobi den Market Access Bereich. – Zu Beginn möchte ich kurz auf Sobi eingehen. Wie der Name Swedish Orphan Biovitrum, kurz Sobi, schon sagt, liegt unser Fokus auf der Entwicklung von Medikamenten für seltene oder sehr seltene Erkrankungen.

Und genau darum geht es heute: um Pegcetacoplan, den ersten krankheitsmodifizierenden C3-Komplementinhibitor zur Behandlung der C3-Glomerulopathie, im Weiteren kurz als C3G bezeichnet, und der primären Immunkomplex-vermittelten membranproliferativen Glomerulonephritis, in der Folge als primäre IC-MPGN abgekürzt.

Beide Erkrankungen sind seltene, chronisch progrediente Nierenerkrankungen, die durch eine Dysregulation des Komplementsystems verursacht werden. Sie zeigen zwar ein ähnliches klinisches Bild, sind jedoch eigenständige Erkrankungen, die anhand typischer Ablagerungsmuster in der Nierenbiopsie unterschieden werden. Beiden gemeinsam ist eine Überaktivierung des Komplementsystems. Diese führt zu Entzündungsprozessen in der Niere, zu Proteinurie und zu einer fortschreitenden Verschlechterung der Nierenfunktion.

Etwa die Hälfte der Patienten erreicht innerhalb von fünf bis zehn Jahren nach Diagnosestellung ein Stadium, das eine Dialyse oder eine Transplantation der Niere erforderlich macht. Gerade weil die Erkrankung in frühen Stadien oft asymptomatisch verläuft, ist eine frühzeitige Intervention entscheidend, um irreversible Schäden der Niere durch anhaltende Entzündungsprozesse zu verhindern und das Organ zu erhalten.

Für jugendliche und erwachsene Patienten mit C3G und primärer IC-MPGN besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an einer verlässlich und schnell wirksamen krankheitsmodifizierenden Therapie. Die Behandlung in diesem übergreifenden Anwendungsgebiet beschränkt sich bisher auf reine Symptomlinderung über Off-Label-Therapien mit teils erheblichen Nebenwirkungen. Die Möglichkeit einer kausalen Komplementtherapie besteht für eine Subgruppe dieser Population erst seit dem vergangenen Jahr.

Pegcetacoplan greift zentral dort ein, wo die krankheitsverursachende Überaktivierung zusammenläuft. Als erster C3-Inhibitor blockiert es alle drei Aktivierungswege des Komplementsystems, wodurch die andauernde Entzündung gestoppt wird. Gleichzeitig wird die Verstopfung der Glomeruli durch Ablagerungen reduziert. Somit adressiert Pegcetacoplan nicht nur Symptome, sondern als kausale Therapie wirklich die zugrunde liegende Ursache der Erkrankungen.

Mit der VALIANT-Studie liegt für dieses Ultra-Orphan-Setting eine robuste, hochwertige und umfassende Evidenzbasis vor: eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie mit anschließender, offener Extensionsphase und insgesamt für

52 Wochen Behandlungsdaten. Pegcetacoplan zeigte hierbei bereits frühzeitig nach Therapiebeginn und darüber hinaus dauerhaft ausgeprägte, konsistente, signifikante und klinisch bedeutsame Effekte auf die relevanten Krankheitsmarker. Dazu zählen eine deutliche und statistisch signifikante Reduktion der Proteinurie im Vergleich zu Placebo, eine Stabilisierung der Nierenfunktion und eine deutliche Rückbildung der C3-Ablagerungen in der Niere. Alle drei Endpunkte sind für die Kontrolle der Erkrankung aus klinischer Sicht hochrelevant und wichtige Therapieziele auf dem Weg zum Erhalt der Nierenfunktion und letztendlich des Organs.

In der Studie wurden gezielt überwiegend asymptomatische Patienten eingeschlossen, um den Krankheitsverlauf frühzeitig stoppen und kontrollieren zu können. Zudem ist das Sicherheitsprofil vom Pegcetacoplan insgesamt unbedenklich und vergleichbar mit Placebo, was gerade vor dem Hintergrund der bisherigen Standardtherapie mit relevanten Nebenwirkungen bedeutend ist.

Eine weitere Besonderheit für den klinischen Alltag ist die Konsistenz der beobachteten Effekte über verschiedenste Patientengruppen und Therapiekonstellationen hinweg. Als Beispiel seien hier die verschiedenen Altersgruppen, Krankheitsentitäten, die immunsuppressive Vor- oder Begleittherapie oder der Transplantationsstatus der Patienten genannt.

Zusammenfassend lässt sich also sagen: Mit Pegcetacoplan steht im Anwendungsgebiet der C3G und der primären IC-MPGN eine neue krankheitsmodifizierende Behandlung mit neuem Wirkmechanismus zur Verfügung, die den hohen therapeutischen Bedarf von jugendlichen und erwachsenen Patienten gerade im frühen asymptomatischen Stadium zielgerichtet adressiert und somit zum langfristigen Erhalt der Nierenfunktion und des Organs beitragen kann. Pegcetacoplan markiert somit einen Paradigmenwechsel in der Behandlung dieser beiden seltenen chronischen Nierenerkrankungen.

Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit und damit stehen wir Ihnen nun für Fragen zur Verfügung.
– Herzlichen Dank.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Vielen Dank für die Einführung, Herr Hohmann. – Sie haben es kurz angesprochen: Seit März steht ja auch Iptacopan zumindest für die C3G zur Verfügung. Meine Frage richtet sich in diesem Zusammenhang an Herrn Floege. Welchen Stellenwert in der Versorgung hat denn das Iptacopan derzeit gegenüber Pegcetacoplan?

Herr Prof. Dr. Floege (DGfN): Das sind beides komplett neue Behandlungsansätze. Ob der eine besser ist als der andere, kann man nicht sagen, weil es keine Head-to-Head-Vergleichsstudie gibt.

Bisher – jetzt spreche ich nicht nur für die DGfN, sondern auch als weltweiter Koordinator für die Leitlinien zur Behandlung dieser seltenen und ultraseltenen Erkrankungen – haben wir gesagt, Sie können Immunsuppressionen probieren mit allen Risiken, insbesondere bei Adoleszenten. Und wenn das nicht funktioniert, können Sie Eculizumab probieren, einen C5-Antikörper, der interessanterweise nur bei einem kleinen Bruchteil wirksam ist – es gibt eine Studie aus Italien: drei von zehn haben überhaupt nur angesprochen und dann auch nur mit einer Teilreduktion der Eiweißausscheidung – und der, sobald man ihn abgesetzt hat, gar nicht mehr wirkt. Also: Das ist auch keine Alternative.

Ganz klar muss man sagen: Alle Behandlung bisher ist empirisch, ist Off-Label und hat erhebliche Nebenwirkungen. Mit dem Pegcetacoplan steht erstmals eine Behandlung zur Verfügung, die sehr hoch im Komplementsystem angreift; also unten bei C5 ist offenbar zu tief. Und die Erfolge, die man sieht, sind beeindruckend. Das Beeindruckendste in der Zulassungsstudie, das für das Pegcetacoplan spricht, ist, dass es keine Subgruppe gibt, die nicht profitiert und nicht anspricht. Das ist komplett neu, und das ist in der Empirie der bisherigen Behandlungen eigentlich nie gesehen worden.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Schultz.

Frau Schultz (GKV-Spitzenverband): Guten Tag! – Ich habe eigentlich auch nur eine Frage an den Vertreter der Fachgesellschaften. Und zwar: Wir hatten ja gesehen, dass in der Studie die sekundäre Form der C3-Glomerulopathie nicht eingeschlossen wurde. Wir würden gerne wissen, ob denn auch bei der sekundären Form diese Komplementinhibitoren, wie auch Pegcetacoplan einer ist, sinnhafterweise eingesetzt werden können und auch werden oder ob das aufgrund des Wirkmechanismus von Ihnen gar nicht in Betracht gezogen wird. Vielleicht könnten Sie dazu kurz ausführen.

Herr Prof. Dr. Floege (DGfN): Das gilt gleichzeitig für die Immunkomplex-MPGN. Sobald Sie eine sekundäre Form haben, ist es natürlich vom Konzept her viel sinnvoller, die Grundkrankheit zu behandeln. Das ist gern eine monoklonale Gammopathie. Wenn ich die beseitige, ist auch meine C3G in der Regel im Stillstand. Es macht keinen Sinn, in dieser Situation das Komplement zu behandeln, weil das sozusagen ja das Pferd von Schwanz aufzuzäumen wäre. Dann behandle ich doch lieber die Ursache.

Also insofern liegt der ganz klare Fokus – wir reden über eine hochpreisige Therapie – auf primärer C3G, wo wir eben keinen Grund finden, und auf primärer IC-MPGN. Das ist ein ultra-ultra seltenes Krankheitsbild. Und für die primäre C3G gilt es deshalb, weil wir auch da nicht in der Lage sind, eine Ursache zu finden. Eine gängige andere Ursache ist eine Endokarditis. Das Letzte, was ich bei einer Endokarditis möchte, ist das Komplementsystem lahmlegen. Das brauche ich wahrscheinlich sogar zur Abwehr. Also insofern wäre es nicht nur vom Konzept her nicht sinnvoll, sondern kann sogar nach hinten losgehen.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Vielen Dank. – Weitere Fragen, Frau Schultz?

Frau Schultz (GKV-Spitzenverband): Nein, danke.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen der anderen? – Herr Lewy.

Herr Lewy: Guten Tag! Marc Lewy von der Fachberatung Medizin. Ich hätte auch noch einige Fragen an den pU und würde mal mit der ersten beginnen.

In der Nutzenbewertung hatten wir ja bereits angeführt, dass innerhalb der Baseline-Charakteristika die Definition und Grenzwerte zu den berichteten Krankheitsmanifestationen nicht dargelegt wurden. Möchten Sie an dieser Stelle vielleicht noch mal die Möglichkeit nutzen, uns die Definition bzw. Grenzwerte mitzuteilen? Also da geht es insbesondere um zum Beispiel den von Ihnen klassifizierten hohen Blutdruck, die Fatigue oder das nephrotische Syndrom

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Wer kann dazu etwas sagen vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers? – Frau Langenfeld.

Frau Dr. Langenfeld (Sobi): Die Baseline-Charakteristika wurden ja, wie Sie schon bemerkt haben, weder definiert noch wurden Grenzen in dem Sinne von uns definiert, sodass wir Ihnen die Grenzwerte hier nicht nennen können. Allerdings lag das im Ermessen des Prüfarztes, der diese Angaben natürlich nicht nur aufgrund eines Wertes gemacht hat, sondern in der Regel natürlich auch eine Anamnese hatte, Diagnosen und gegebenenfalls auch Begleitbehandlungen dokumentiert hat. Von daher ist es eine klinische Einschätzung, eher deskriptiv, als ein in dem Sinne standardisierter, operationalisierter Wert. Zu der Behandlungsschwere und auch dem Behandlungseffekt wurden entsprechende Laborwerte, wie Vitalparameter und Funktionsparameter objektiv erhoben.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Ist die Frage so weit beantwortet, Herr Lewy? Weitere Fragen?

Herr Lewy: Genau, meine erste Frage ist fürs Erste beantwortet. Eine weitere Frage hätte ich noch: Jetzt geht es um die Begleitmedikationen. In der Stellungnahme haben Sie uns ja bereits Angaben zu den Begleitmedikationen auf Ebene der einzelnen Wirkstoffe für die Anwendungsgebiete getrennt zur Verfügung gestellt. Dafür erst mal vielen Dank.

Um allerdings in dem Fall jetzt noch Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bewerten zu können, wäre es für uns wichtig, die Begleitmedikation auf Ebene der Wirkstoffklassen zu erhalten. Also zum Beispiel auf RAAS-Inhibitoren-Ebene, Beta-Blocker. Könnten Sie uns das bitte zur Verfügung stellen?

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Die Frage geht an Sobi. Können Sie das ermitteln und zur Verfügung stellen? – Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Sobi): Wir können prüfen, ob wir das zur Verfügung stellen können.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Gut, dann auf jeden Fall die Rückmeldung dazu zeitnah bitte, bis zum Ende der Woche. – Gibt es weitere Fragen, Herr Lewy?

Herr Lewy: Nein, danke.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Dann schaue ich noch mal. Gibt es Meldungen?

Herr Prof. Dr. Floege (DGfN): Darf ich noch kurz etwas kommentieren zu den patientenrelevanten Endpunkten?

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Herr Floege, dürfen Sie.

Herr Prof. Dr. Floege (DGfN): Diese Studie sticht ja dadurch heraus, dass das mittlere Alter unter 30 war und dass insbesondere die Nierenfunktion nicht wesentlich eingeschränkt war, mittlere GFR: so etwas wie 80 bis 90. Typischerweise haben die Patienten in dem Stadium keine Symptome. Und wir haben ja seitens der DGfN mit dem G-BA die laufende Diskussion, ob man nicht doch irgendwann beginnt, Nierenfunktion als Endpunkt anzuerkennen, und nicht wartet, bis Patienten urämisch sind; erst dann bekommen sie Symptome.

Das Zweite ist, dass diese Patienten 2 Gramm Proteinurie hatten; da haben sie im schlechtesten Fall milde Ödeme, aber sie sind eben nicht nephrotisch und aufgedunsen wie so ein Michelin-Männchen, sodass man auch das schlecht als Symptomatik nehmen kann. Und dann bleibt am Ende immer nur Fatigue. Und Fatigue ist etwas so extrem Unspezifisches; das kommt auch bei meinem Klinikmitarbeitern jeden Tag als Endpunkt heraus. Das können sie fast nicht verwerten bei diesen jungen Leuten mit fast normaler Nierenfunktion. Das ist das Kerndilemma, auf das wir immer wieder hinweisen und woran wir sicherlich auch weiter arbeiten müssen.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Das nehmen wir so zur Kenntnis, Herr Floege. – Aber ich sehe, Frau König hat noch eine Frage.

Frau König (KBV): Guten Tag! – Ja, vielen Dank. Wir hätten noch eine Frage an die klinischen Stellungnehmer. Und zwar würden wir gerne von Ihnen wissen, wie denn der Behandlungsstandard für die Immunkomplex-vermittelte glomeruläre Nephropathie aussieht. Uns ist wohl bewusst, dass das für diese Bewertung im Grunde nicht die tragende Rolle spielt. Wir wüssten es aber gern.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Herr Floege.

Herr Prof. Dr. Floege (DGfN): Ja, das kann ich Ihnen rasch zusammenfassen. Das ist das, was ich eingangs sagte: komplette Empirie, komplett Off-Label. Es gibt keinen Standard. Wir empfehlen einen RAAS-Blocker, was wir bei jeder Form von chronischer Nierenerkrankung empfehlen. Und dann empfehlen wir: Sie können ja mal Corticosteroide probieren, oder Sie können Mycophenolat-Mofetil probieren, oder Sie können Endoxan versuchen. – Das ist reine Empirie. Manchmal funktioniert es so ein wenig. In der Regel funktioniert es nicht gut. Es gibt gute Daten aus Italien, die ganz klar zeigen, dass jüngere Erwachsene mit dieser Erkrankung eine 50-Prozent-Chance haben, an der Dialyse zu landen innerhalb von zehn Jahren.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Frau König, Frage beantwortet?

Frau König (KBV): Danke.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Gibt es noch weitere Fragen? – Das sehe ich im Moment nicht. Insofern: Herr Hohmann, möchten Sie noch mal zusammenfassen?

Herr Hohmann (Sobi): Ja, das kann ich gerne machen. Ich halte mich da gerne kurz. – Ich würde sagen, wir prüfen von Sobi-Seite noch mal die zusätzlichen Daten, die dort angefragt wurden, geben Ihnen Rückmeldungen, ob wir das bis zum Ende der Woche entsprechend nachreichen. Und ansonsten bedanke ich mich für die Ausführungen von Herrn Professor Floege und für Ihre Fragen. Ich würde sagen: Damit haben wir es.

Frau Dr. Nies (Vorsitzende): Vielen Dank für Ihre Geduld. Noch mal Entschuldigung, was die Verzögerung angeht. Und ich wünsche Ihnen einen schönen Nachmittag. – Danke.

Tschüss.

Schluss der Anhörung: 14:41 Uhr

2. Anhang zur Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Pegcetacoplan (ASPAVELI®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Anhang

Tabellen und Abbildungen zur
Stellungnahme

Stand: 05.06.2026

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
1 Angaben zum Patientenfluss (Abbrüche, ICE, Beobachtungsdauer), Protokollverletzungen	4
2 Schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein).....	7
3 Baseline-Bildung eingehenden FMU-uPCR-Werte relativ zur Randomisierung ...	16
4 Krankheitsrelevante Begleittherapien nach AWG	18
5 Geografische Herkunft der Patienten	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Allgemeine Angaben der Sicherheitspopulation, Safety-Population, <i>Patienten mit C3G und Patienten mit pIC-MPGN</i>	5
Tabelle 2.1: Charakterisierung der Studienpopulation nach Vorliegen von Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“, <i>Patienten mit C3G und Patienten mit pIC-MPGN</i>	8
Tabelle 3.1: Verfügbarkeit von Baseline-Messungen und maximale Zeitabstand der in die Baseline-Bildung eingehenden FMU-uPCR-Werte relativ zur Randomisierung, <i>Patienten mit C3G und Patienten mit pIC-MPGN</i>	17
Tabelle 4.1: Krankheitsrelevante Begleittherapien in der Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, <i>Patienten mit C3G</i>	19
Tabelle 4.2: Krankheitsrelevante Begleittherapien in der Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, <i>Patienten mit IC-MPGN</i>	21
Tabelle 5.1: Geografische Herkunft der in der Studie VALIANT eingeschlossenen Patienten nach AWG, <i>Patienten mit C3G und Patienten mit pIC-MPGN</i>	24

1 Angaben zum Patientenfluss (Abbrüche, ICE, Beobachtungsdauer), Protokollverletzungen

Tabelle 1.1: Allgemeine Angaben der Sicherheitspopulation, Safety-Population, *Patienten mit C3G und Patienten mit pIC-MPGN*

	C3G		pIC-MPGN	
	Pegcetacoplan N = 51 n (%)	Placebo N = 45 n (%)	Pegcetacoplan N = 12 n (%)	Placebo N = 16 n (%)
Abbruchgründe				
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	2 (3,9)	4 (8,9)	0	0
Aufgrund von:				
UE, davon	2 (3,9)	1 (2,2)	0	0
Tod	1 (2,0)	0	0	0
Schwangerschaft	0	1 (2,2)	0	0
Entzug der Einwilligungserklärung	0	1 (2,2)	0	0
Non-Compliance	0	1 (2,2)	0	0
Abbruch der Studie	2 (3,9)	4 (8,9)	0	0
Aufgrund von:				
Lost to Follow-Up	0	1 (2,2)	0	0
Entzug der Einverständniserklärung	0	2 (4,4)	0	0
Schwangerschaft	0	1 (2,2)	0	0
Entscheidung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors	1 (2,0)	0	0	0
UE, davon	1 (2,0)	0	0	0
Tod	1 (2,0)	0	0	0
Intercurrent Events (ICE)				
Nutzung verbotener Medikation	0	2 (4,4)	0	0

Beginn der Nieren-Ersatztherapie	0	0	0	0
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	2 (3,9)	4 (8,9)	0	0
Protokollverletzungen				
Patienten mit Protokollverletzung, die zum Ausschluss aus dem Per Protocol Analyset führte	1 (2,0)	1 (2,2)	0	0
Patienten mit mindestens einer wesentlichen Protokollabweichung	23 (45,1)	22 (48,9)	8 (66,7)	12 (75,0)
Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)				
Mediane Behandlungsdauer	26,1 (0,1; 29,6)	25,7 (8,6; 29,1)	25,6 (24,3; 28,6)	25,6 (17,1; 26,6)
Mediane Beobachtungsdauer ¹	26,4 (0,9; 30,0)	26,1 (15,7; 33,4)	26,0 (25,6; 28,9)	26,0 (25,4; 28,0)
1: Beobachtungsdauer wurde berechnet als (Letzter Tag in RCP – Randomisierungsdatum)+1				

**2 Schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem
Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)“**

Tabelle 2.1: Charakterisierung der Studienpopulation nach Vorliegen von Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“, *Patienten mit C3G und Patienten mit pIC-MPGN*

	C3G (AWG A)				IC-MPGN (AWG B)			
	Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“	
ITT-Population	Pegcetacoplan N = 46 n (%)	Placebo N = 43 n (%)	Pegcetacoplan N = 5 n (%)	Placebo N = 2 n (%)	Pegcetacoplan N = 10 n (%)	Placebo N = 10 n (%)	Pegcetacoplan N = 2 n (%)	Placebo N = 6 n (%)
Demographische Charakteristika								
Geschlecht n (%)								
männlich	28 (60.9%)	24 (55.8%)	1 (20.0%)	2 (100.0%)	6 (60.0%)	5 (50.0%)	2 (100.0%)	2 (33.3%)
weiblich	18 (39.1%)	19 (44.2%)	4 (80.0%)	0 (0.0%)	4 (40.0%)	5 (50.0%)	0 (0.0%)	4 (66.7%)
Alter (Jahre)								
MW (SD)	30.8 (17.87)	24.4 (14.00)	15.2 (0.84)	15.0 (1.41)	25.9 (15.26)	27.0 (19.02)	14.0 (1.41)	15.3 (1.75)
Median (min-max)	21.5 (12.0, 62.0)	21.0 (12.0, 74.0)	15.0 (14.0, 16.0)	15.0 (14.0, 16.0)	20.0 (12.0, 47.0)	19.0 (12.0, 64.0)	14.0 (13.0, 15.0)	16.0 (12.0, 17.0)
Altersgruppe n (%)								
12–17 Jahre	16 (34.8%)	15 (34.9%)	5 (100.0%)	2 (100.0%)	5 (50.0%)	4 (40.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)
≥ 18 Jahre	30 (65.2%)	28 (65.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (50.0%)	6 (60.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abstammung n (%)								
kaukasisch	33 (71.7%)	32 (74.4%)	3 (60.0%)	33 (71.7%)	8 (80.0%)	7 (70.0%)	1 (50.0%)	5 (83.3%)
asiatisch	6 (13.0%)	7 (16.3%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

	C3G (AWG A)				IC-MPGN (AWG B)			
	Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“	
ITT-Population	Pegcetacoplan N = 46 n (%)	Placebo N = 43 n (%)	Pegcetacoplan N = 5 n (%)	Placebo N = 2 n (%)	Pegcetacoplan N = 10 n (%)	Placebo N = 10 n (%)	Pegcetacoplan N = 2 n (%)	Placebo N = 6 n (%)
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
andere	5 (10.9%)	4 (9.3%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnizität n (%)								
hispanisch	11 (23.9%)	7 (16.3%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	3 (30.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	30 (65.2%)	33 (76.7%)	4 (80.0%)	2 (100.0%)	7 (70.0%)	7 (70.0%)	0 (0.0%)	5 (83.3%)
nicht berichtet	4 (8.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
unbekannt	1 (2.2%)	2 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gewicht zu Baseline (kg)								
MW (SD)	63.5 (16.53)	64.6 (15.93)	61.5 (3.91)	50.1 (0.14)	60.1 (14.79)	60.6 (9.85)	60.6 (10.11)	65.3 (13.22)
Median (min-max)	62.3 (30.6, 99.9)	62.2 (33.9, 101.9)	62.5 (55.5, 66.0)	50.1 (50.0, 50.2)	55.9 (36.7, 89.5)	58.9 (46.0, 78.0)	60.6 (53.4, 67.7)	61.5 (54.4, 88.2)
Größe zu Baseline (cm)								
MW (SD)	164.4 (10.76)	169.5 (10.58)	172.0 (10.37)	158.5 (9.19)	166.4 (9.78)	166.3 (10.52)	145.0 (1.41)	169.2 (10.10)
Median (min-max)	163.0 (139.0, 187.8)	167.5 (148.0, 190.0)	173.6 (158.0, 186.0)	158.5 (152.0, 165.0)	165.9 (147.6, 182.0)	165.9 (150.0, 184.0)	145.0 (144.0, 146.0)	167.5 (157.1, 181.0)

	C3G (AWG A)				IC-MPGN (AWG B)			
	Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“	
ITT-Population	Pegcetacoplan N = 46 n (%)	Placebo N = 43 n (%)	Pegcetacoplan N = 5 n (%)	Placebo N = 2 n (%)	Pegcetacoplan N = 10 n (%)	Placebo N = 10 n (%)	Pegcetacoplan N = 2 n (%)	Placebo N = 6 n (%)
BMI zu Baseline (kg/m²)								
MW (SD)	23.3 (5.52)	22.3 (4.65)	20.9 (2.64)	20.0 (2.26)	21.4 (3.44)	21.9 (3.22)	28.9 (5.37)	23.2 (6.64)
Median (min-max)	22.2 (14.6, 40.0)	21.2 (15.1, 36.5)	19.9 (18.2, 25.0)	20.0 (18.4, 21.6)	20.2 (16.8, 27.0)	22.0 (17.9, 28.1)	28.9 (25.1, 32.6)	21.5 (16.6, 35.7)
Systolischer Blutdruck zu Baseline (mmHg)								
MW (SD)	121.9 (12.86)	123.3 (15.26)	118.8 (9.44)	121.5 (3.54)	126.9 (9.85)	122.0 (13.85)	122.5 (14.85)	125.7 (2.34)
Median (min-max)	124.0 (90.0, 147.0)	121.0 (94.0, 154.0)	122.0 (108.0, 130.0)	121.5 (119.0, 124.0)	123.5 (116.0, 145.0)	120.5 (100.0, 144.0)	122.5 (112.0, 133.0)	125.5 (123.0, 129.0)
Diastolischer Blutdruck zu Baseline (mmHg)								
MW (SD)	76.9 (11.24)	75.3 (12.08)	70.4 (19.19)	76.5 (14.85)	78.5 (12.17)	81.1 (10.65)	73.0 (7.07)	78.5 (9.85)
Median (min-max)	77.0 (44.0, 98.0)	77.0 (49.0, 95.0)	71.0 (51.0, 100.0)	76.5 (66.0, 87.0)	79.0 (63.0, 98.0)	84.0 (58.0, 97.0)	73.0 (68.0, 78.0)	78.0 (63.0, 93.0)

	C3G (AWG A)				IC-MPGN (AWG B)			
	Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“	
ITT-Population	Pegcetacoplan N = 46 n (%)	Placebo N = 43 n (%)	Pegcetacoplan N = 5 n (%)	Placebo N = 2 n (%)	Pegcetacoplan N = 10 n (%)	Placebo N = 10 n (%)	Pegcetacoplan N = 2 n (%)	Placebo N = 6 n (%)
Krankheitsspezifische Charakteristika								
Diagnostizierte Erkrankung auf Basis der Screening-Biopsie n (%)								
C3G	46 (100.0%)	43 (100.0%)	5 (100.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
C3GN	41 (89.1%)	40 (93.0%)	4 (80.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
DDD	3 (6.5%)	3 (7.0%)	1 (20.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
unbestimmt	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
pIC-MPGN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)
Potenzielle Risikofaktoren für C3G n (%)								
genetische Risikofaktoren	4 (8.7%)	6 (14.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
Autoantikörper	10 (21.7%)	6 (14.0%)	1 (20.0%)	1 (50.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
andere	5 (10.9%)	4 (9.3%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	3 (30.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
Krankheitsmanifestationen n (%)								
Ödeme	32 (69.6%)	23 (53.5%)	2 (40.0%)	1 (50.0%)	9 (90.0%)	4 (40.0%)	2 (100.0%)	4 (66.7%)
Fatigue	11 (23.9%)	6 (14.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	3 (30.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
Hämaturie	26 (56.5%)	25 (58.1%)	5 (100.0%)	2 (100.0%)	4 (40.0%)	8 (80.0%)	2 (100.0%)	4 (66.7%)
hoher Blutdruck	28 (60.9%)	18 (41.9%)	3 (60.0%)	0 (0.0%)	3 (30.0%)	7 (70.0%)	1 (50.0%)	4 (66.7%)
Hyperlipidämie	20 (43.5%)	12 (27.9%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	6 (60.0%)	1 (50.0%)	1 (16.7%)

	C3G (AWG A)				IC-MPGN (AWG B)			
	Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“	
ITT-Population	Pegcetacoplan N = 46 n (%)	Placebo N = 43 n (%)	Pegcetacoplan N = 5 n (%)	Placebo N = 2 n (%)	Pegcetacoplan N = 10 n (%)	Placebo N = 10 n (%)	Pegcetacoplan N = 2 n (%)	Placebo N = 6 n (%)
Nephrotisches Syndrom	24 (52.2%)	17 (39.5%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	4 (40.0%)	6 (60.0%)	2 (100.0%)	4 (66.7%)
Proteinurie	42 (91.3%)	38 (88.4%)	5 (100.0%)	2 (100.0%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)
Verminderte GFR	17 (37.0%)	10 (23.3%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)	1 (50.0%)	2 (33.3%)
Drusen n (%)								
ja	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
nein	23 (50.0%)	20 (46.5%)	3 (60.0%)	2 (100.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
unbekannt	22 (47.8%)	23 (53.5%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	23 (50.0%)	20 (46.5%)	3 (60.0%)	2 (100.0%)
Vorherige Nierentransplantationen n (%)								
ja	5 (10.9%)	3 (7.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
nein	41 (89.1%)	40 (93.0%)	5 (100.0%)	2 (100.0%)	10 (100.0%)	9 (90.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)
Zeit seit letzter Nierentransplantation (Jahre)								
N	5	3	0	0	0	1	0	0
MW (SD)	11.4 (6.70)	6.9 (7.35)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2.5 (.)		
Median (min-max)	11.3 (3.8, 19.1)	4.0 (1.5, 15.3)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2.5 (2.5, 2.5)		
Anzahl Nierentransplantationen n (%)								
N	5	3	0	0	0	1	0	0
1	4 (80.0%)	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

	C3G (AWG A)				IC-MPGN (AWG B)			
	Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“	
ITT-Population	Pegcetacoplan N = 46 n (%)	Placebo N = 43 n (%)	Pegcetacoplan N = 5 n (%)	Placebo N = 2 n (%)	Pegcetacoplan N = 10 n (%)	Placebo N = 10 n (%)	Pegcetacoplan N = 2 n (%)	Placebo N = 6 n (%)
2	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vorherige Dialyse n (%)								
ja	4 (8.7%)	2 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
nein	42 (91.3%)	41 (95.3%)	5 (100.0%)	2 (100.0%)	10 (100.0%)	9 (90.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)
Baseline 24-Stunden-uPCR (mg/g)								
MW (SD)	3739.7 (2418.83)	2905.2 (1718.20)	3527.0 (5134.67)	2966.0 (1977.07)	3970.0 (1822.80)	5498.5 (3949.78)	9894.0 (6689.23)	2476.0 (1080.10)
Median (min-max)	3083.0 (1093.0, 14380.0)	2334.0 (730.0, 7168.0)	1535.0 (631.0, 12676.0)	2966.0 (1568.0, 4364.0)	3526.5 (2019.0, 7266.0)	4494.0 (1207.0, 14351.0)	9894.0 (5164.0, 14624.0)	2342.5 (1140.0, 4078.0)
Baseline dreifacher FMU uPCR (mg/g)								
MW (SD)	2860.8 (2000.32)	2281.6 (1615.67)	3051.6 (4352.04)	1548.0 (658.83)	3178.1 (1438.64)	4406.1 (3125.54)	8841.8 (3643.28)	1619.8 (396.75)
Median (min-max)	2181.3 (825.9, 11111.3)	1760.9 (783.4, 6695.8)	1113.6 (713.6, 10790.1)	1548.0 (1082.1, 2013.8)	2824.2 (1370.8, 5695.8)	3526.7 (1200.9, 10439.0)	8841.8 (6265.6, 11418.0)	1628.9 (1163.7, 2193.7)
eGFR zu Baseline (ml/min/1,73 m²)								
MW (SD)	76.3 (34.23)	89.6 (39.01)	91.4 (30.84)	114.0 (42.43)	84.8 (36.09)	75.8 (29.59)	65.5 (45.96)	80.3 (34.53)
Median (min-max)	75.5 (25.0, 161.0)	98.0 (24.0, 156.0)	106.0 (47.0, 120.0)	114.0 (84.0, 144.0)	85.5 (35.0, 147.0)	78.5 (31.0, 131.0)	65.5 (33.0, 98.0)	93.5 (33.0, 114.0)

	C3G (AWG A)				IC-MPGN (AWG B)			
	Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“	
ITT-Population	Pegcetacoplan N = 46 n (%)	Placebo N = 43 n (%)	Pegcetacoplan N = 5 n (%)	Placebo N = 2 n (%)	Pegcetacoplan N = 10 n (%)	Placebo N = 10 n (%)	Pegcetacoplan N = 2 n (%)	Placebo N = 6 n (%)
Baseline des Serumkreatinins (mg/dl)								
MW (SD)	1.2 (0.60)	1.1 (0.70)	0.9 (0.33)	0.6 (0.27)	1.0 (0.53)	1.1 (0.46)	1.2 (0.86)	1.1 (0.65)
Median (min-max)	1.0 (0.5, 2.7)	0.8 (0.4, 3.0)	0.7 (0.6, 1.4)	0.6 (0.4, 0.8)	1.0 (0.6, 2.2)	1.0 (0.7, 2.2)	1.2 (0.6, 1.8)	0.8 (0.6, 2.2)
Baseline Serum-C3-Konzentration (mg/dl)								
MW (SD)	63.3 (47.62)	58.0 (34.99)	54.0 (41.74)	40.0 (35.36)	50.0 (45.46)	58.5 (37.05)	70.0 (14.14)	45.8 (43.52)
Median (min-max)	57.5 (10.0, 160.0)	60.0 (10.0, 130.0)	65.0 (10.0, 95.0)	40.0 (15.0, 65.0)	30.0 (10.0, 115.0)	57.5 (10.0, 115.0)	70.0 (60.0, 80.0)	30.0 (10.0, 115.0)
Baseline Serumalbumin (g/dl)								
MW (SD)	3.4 (0.58)	3.4 (0.69)	3.7 (0.75)	3.6 (0.71)	3.1 (0.49)	3.0 (0.80)	2.5 (0.78)	3.5 (0.44)
Median (min-max)	3.5 (1.8, 4.2)	3.6 (1.9, 4.8)	3.7 (2.8, 4.6)	3.6 (3.1, 4.1)	3.1 (2.3, 4.1)	3.1 (1.9, 4.5)	2.5 (2.0, 3.1)	3.5 (3.0, 4.2)
Zeit seit Diagnose (Jahre)								
N	46	43	5	2	10	10	2	6
MW (SD)	3.3 (3.69)	3.8 (3.29)	5.7 (2.90)	3.0 (3.27)	2.5 (1.68)	2.9 (3.09)	4.7 (1.17)	3.1 (1.79)
Median (min-max)	2.2 (0.3, 18.4)	3.6 (0.0, 13.8)	4.5 (4.0, 10.8)	3.0 (0.7, 5.3)	2.7 (0.5, 5.7)	2.0 (0.3, 9.7)	4.7 (3.9, 5.6)	3.3 (0.7, 5.1)
Zeit seit dem letzten posttransplantären Rezidiv (Jahre)								
N	5	3				1		
MW (SD)	1.5 (1.49)	1.7 (1.82)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.3 (.)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Median (min-max)	0.5 (0.3, 3.6)	1.1 (0.3, 3.8)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.3 (0.3, 0.3)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

	C3G (AWG A)				IC-MPGN (AWG B)			
	Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten ohne schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“		Patienten mit schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline“	
ITT-Population	Pegcetacoplan N = 46 n (%)	Placebo N = 43 n (%)	Pegcetacoplan N = 5 n (%)	Placebo N = 2 n (%)	Pegcetacoplan N = 10 n (%)	Placebo N = 10 n (%)	Pegcetacoplan N = 2 n (%)	Placebo N = 6 n (%)
Zeit von Nierentransplantation bis Rezidiv (Jahre)								
N	5	3	0	0	0	1	0	0
MW (SD)	9.9 (7.07)	5.2 (8.48)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2.2 (.)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Median (min-max)	10.8 (2.3, 18.7)	0.3 (0.2, 15.0)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2.2 (2.2, 2.2)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Quelle: Zusatzanalysen [76] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

3 FMU-uPCR-Werte zu Baseline relativ zur Randomisierung

Tabelle 3.1: Verfügbarkeit von Baseline-Messungen und maximale Zeitabstand der in die Baseline-Bildung eingehenden FMU-uPCR-Werte relativ zur Randomisierung, *Patienten mit C3G und Patienten mit pIC-MPGN*

Kategorie	C3G		pIC-MPGN	
	Pegcetacoplan n= 51	Placebo n= 45	Pegcetacoplan n= 12	Placebo n= 16
Baseline¹ Verfügbarkeit				
≥6 Messungen inkl. Werte von Tag -2, -1, 1 ²	46 (90,2)	36 (80,0)	11 (91,7)	14 (87,5)
≥6 Messungen ohne Werte von Tag -2, -1, 1 ²	4 (7,8)	5 (11,1)	0	1 (6,3)
<6 Messungen inkl. Werte von Tag -2, -1 und vor Dosierung an Tag 1 ²	0	0	0	0
<6 Messungen ohne Werte von Tag -2, -1, 1 ²	1 (2,0)	4 (8,9)	1 (8,3)	1 (6,3)
davon: Patienten ohne Baseline-Wert	0	1	1	1
Maximale Zeitabstand³ (Tage (Min; Max))				
Allgemein	51 (17; 84)	51 (14; 123)	59 (27; 62)	42 (29; 60)
Wenn <6 Messungen inkl. Werte von Tag -2, -1, 1 ²	-	-	-	-
Wenn <6 Messungen ohne Werte von Tag -2, -1, 1 ²	84 (84, 84)	20 (18; 54)	-	-
Max: Maximum; Min: Minimum 1 Baseline: alle Messungen vor erster Behandlung 2 Tag 1: Messung vor erster Dosierung 3 Zeitabstand: Abstand zwischen Randomisierung und dem ältesten in die Baseline eingegangenen Wert				

4 Krankheitsrelevante Begleittherapien nach AWG

Tabelle 4.1: Krankheitsrelevante Begleittherapien in der Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, *Patienten mit C3G*

Therapie, n (%)	Pegcetacoplan N=51 ^a	Placebo N=45 ^a	Gesamt N=96 ^a
Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken			
Losartan	12 (23,5%)	7 (15,6%)	19 (19,8%)
Enalapril	6 (11,8%)	11 (24,4%)	17 (17,7%)
Ramipril	7 (13,7%)	10 (22,2%)	17 (17,7%)
Lisinopril	8 (15,7%)	7 (15,6%)	15 (15,6%)
Losartan-Kalium	4 (7,8%)	0 (0,0%)	4 (4,2%)
Candesartan	2 (3,9%)	1 (2,2%)	3 (3,1%)
Enalaprilmaleat	2 (3,9%)	1 (2,2%)	3 (3,1%)
Irbesartan	1 (2,0%)	2 (4,4%)	3 (3,1%)
Valsartan	3 (5,9%)	0 (0,0%)	3 (3,1%)
Olmesartan	2 (3,9%)	0 (0,0%)	2 (2,1%)
Perindopril	1 (2,0%)	1 (2,2%)	2 (2,1%)
Telmisartan	1 (2,0%)	1 (2,2%)	2 (2,1%)
Aliskirenfumarat	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Candesartancilexetil	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Candesartancilexetil; Hydrochlorothiazid	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Captopril	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Indapamid; Perindopril	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Perindopril-Arginin	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Perindopril-Erbumin	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Antihypertensiva			
Doxazosin	4 (7,8%)	1 (2,2%)	5 (5,2%)
Clonidin	2 (3,9%)	0 (0,0%)	2 (2,1%)
Clonidinhydrochlorid	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Dihydralazinsulfat	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Hydralazin	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Methyldopa	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Moxonidin	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Rilmenidin	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Rilmenidinphosphat	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Urapidil	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Betablocker			
Atenolol	5 (9,8%)	0 (0,0%)	5 (5,2%)
Nebivolol	3 (5,9%)	0 (0,0%)	3 (3,1%)
Bisoprolol	0 (0,0%)	2 (4,4%)	2 (2,1%)
Carvedilol	2 (3,9%)	0 (0,0%)	2 (2,1%)
Metoprolol	1 (2,0%)	1 (2,2%)	2 (2,1%)
Labetalol	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Sotalol	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Kalziumkanalblocker			
Amlodipin	15 (29,4%)	4 (8,9%)	19 (19,8%)
Nifedipin	1 (2,0%)	1 (2,2%)	2 (2,1%)
Amlodipin-Besilat	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Lercanidipin	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Lercanidipinhydrochlorid	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Manidipinhydrochlorid	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)

Therapie, n (%)	Pegcetacoplan N=51 ^a	Placebo N=45 ^a	Gesamt N=96 ^a
Nitrendipin	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung			
Prednison	15 (29,4%)	9 (20,0%)	24 (25,0%)
Prednisolon	7 (13,7%)	4 (8,9%)	11 (11,5%)
Hydrocortison	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Meprednison	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Methylprednisolon	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Prednisolon-Hemisukzinat	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Diuretika			
Furosemid	16 (31,4%)	9 (20,0%)	25 (26,0%)
Hydrochlorothiazid	6 (11,8%)	1 (2,2%)	7 (7,3%)
Spironolacton	2 (3,9%)	3 (6,7%)	5 (5,2%)
Eplerenon	0 (0,0%)	2 (4,4%)	2 (2,1%)
Torasemid	1 (2,0%)	1 (2,2%)	2 (2,1%)
Chlortalidon	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Finerenon	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Bei Diabetes verwendete Medikamente			
Dapagliflozin	3 (5,9%)	3 (6,7%)	6 (6,3%)
Dapagliflozin-Propanediol-Monohydrat	3 (5,9%)	0 (0,0%)	3 (3,1%)
Empagliflozin	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Immunsuppressiva			
Mycophenolatmofetil	29 (56,9%)	24 (53,3%)	53 (55,2%)
Tacrolimus	9 (17,6%)	8 (17,8%)	17 (17,7%)
Mycophenolat-Natrium	2 (3,9%)	2 (4,4%)	4 (4,2%)
Mycophenolsäure	2 (3,9%)	1 (2,2%)	3 (3,1%)
Azathioprin	2 (3,9%)	0 (0,0%)	2 (2,1%)
Ciclosporin	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Tocilizumab	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Lipidverändernde Mittel			
Atorvastatin	6 (11,8%)	6 (13,3%)	12 (12,5%)
Simvastatin	7 (13,7%)	3 (6,7%)	10 (10,4%)
Rosuvastatin	4 (7,8%)	3 (6,7%)	7 (7,3%)
Omega-3-Fettsäureethylester	1 (2,0%)	2 (4,4%)	3 (3,1%)
Atorvastatincalcium	1 (2,0%)	1 (2,2%)	2 (2,1%)
Ezetimib	1 (2,0%)	1 (2,2%)	2 (2,1%)
Fenofibrat	2 (3,9%)	0 (0,0%)	2 (2,1%)
Allium sativum	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Ciprofibrat	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Ezetimib; Simvastatin	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Fluvastatin	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Nicotinsäure	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Pravastatin	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Pravastatin-Natrium	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Alle anderen therapeutischen Produkte			
Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat	1 (2,0%)	2 (4,4%)	3 (3,1%)
Sevelamer-Carbonat	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Natriumpolystyrolsulfonat	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
n: Anzahl Patienten a: Safety-Population			

Tabelle 4.2: Krankheitsrelevante Begleittherapien in der Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, *Patienten mit IC-MPGN*

Therapie, n (%)	Pegcetacoplan N=12 ^a	Placebo N=16 ^a	Gesamt N=28 ^a
Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken			
Enalapril	3 (25,0%)	6 (37,5%)	9 (32,1%)
Losartan	2 (16,7%)	4 (25,0%)	6 (21,4%)
Lisinopril	3 (25,0%)	1 (6,3%)	4 (14,3%)
Ramipril	1 (8,3%)	3 (18,8%)	4 (14,3%)
Amlodipin-Adipat; Valsartan	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Amlodipin-Besilat; Perindopril-Arginin	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Irbesartan	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)
Losartan-Kalium	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Perindopril	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)
Antihypertensiva			
Urapidil	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Betablocker			
Atenolol	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)
Bisoprolol	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Carvedilol	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Metoprololsuccinat	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Kalziumkanalblocker			
Amlodipin	4 (33,3%)	1 (6,3%)	5 (17,9%)
Amlodipin-Besilat	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung			
Prednison	3 (25,0%)	7 (43,8%)	10 (35,7%)
Prednisolon	1 (8,3%)	1 (6,3%)	2 (7,1%)
Kortikosteroid n.a. (nicht anderweitig spezifiziert)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)
Deflazacort	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Diuretika			
Furosemid	2 (16,7%)	4 (25,0%)	6 (21,4%)
Amiloridhydrochlorid; Hydrochlorothiazid	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)
Chlortalidon	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Hydrochlorothiazid	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Bei Diabetes verwendete Medikamente			
Dapagliflozin-Propanediol-Monohydrat	1 (8,3%)	1 (6,3%)	2 (7,1%)
Dapagliflozin	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Immunsuppressiva			
Mycophenolatmofetil	7 (58,3%)	10 (62,5%)	17 (60,7%)
Tacrolimus	3 (25,0%)	3 (18,8%)	6 (21,4%)
Mycophenolat-Natrium	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (7,1%)
Mycophenolsäure	2 (16,7%)	0 (0,0%)	2 (7,1%)
Tacrolimus-Monohydrat	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Lipidverändernde Mittel			
Atorvastatin	2 (16,7%)	2 (12,5%)	4 (14,3%)
Simvastatin	1 (8,3%)	2 (12,5%)	3 (10,7%)
Ezetimib	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Rosuvastatin	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)
Alle anderen therapeutischen Produkte			
Patiromer	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)

Therapie, n (%)	Pegcetacoplan N=12 ^a	Placebo N=16 ^a	Gesamt N=28 ^a
n: Anzahl Patienten a: Safety-Population			

5 Geografische Herkunft der Patienten

Tabelle 5.1: Geografische Herkunft der in der Studie VALIANT eingeschlossenen Patienten nach AWG, Patienten mit C3G und Patienten mit pIC-MPGN

Studie Valiant Allgemeine Angaben		C3G (AWG A)		IC-MPGN (AWG B)	
		Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45	Pegcetacoplan N = 12	Placebo N = 16
ITT-/Sicherheitspopulation, n (%)		51 (100)	45 (100)	12 (100)	16 (100)
Patienten aus:					
Europa, davon:		19 (37,3)	21 (46,7)	7 (58,3)	9 (56,2)
	<i>Österreich</i>	1 (2,0)	1 (2,2)	1 (8,3)	0
	<i>Belgien</i>	1 (2,0)	0	0	0
	<i>Schweiz</i>	2 (3,9)	0	1 (8,3)	0
	<i>Deutschland</i>	2 (3,9)	2 (4,4)	0	0
	<i>Spanien</i>	2 (3,9)	2 (4,4)	1 (8,3)	1 (6,3)
	<i>Frankreich</i>	0	3 (6,7)	0	2 (12,5)
	<i>Großbritannien</i>	3 (5,9)	4 (8,9)	1 (8,3)	1 (6,3)
	<i>Italien</i>	5 (9,8)	7 (15,6)	2 (16,7)	3 (18,8)
	<i>Niederlande</i>	3 (5,9)	1 (2,2)	1 (8,3)	2 (12,5)
	<i>Tschechien</i>	0	1 (2,2)	0	0
USA		13 (25,5)	10 (22,2)	5 (41,7)	3 (18,8)
Rest der Welt, davon:		19 (37,3)	14 (31,1)	0	4 (25,0)
	<i>Argentinien</i>	1 (2,0)	2 (4,4)	0	0
	<i>Australien</i>	3 (5,9)	1 (2,2)	0	0
	<i>Brasilien</i>	12 (23,5)	5 (11,1)	0	2 (12,5)
	<i>Kanada</i>	0	2 (4,4)	0	1 (6,3)
	<i>Israel</i>	0	1 (2,2)	0	0
	<i>Japan</i>	1 (2,0)	2 (4,4)	0	0
	<i>Korea</i>	2 (3,9)	1 (2,2)	0	1 (6,3)