

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Iptacopan (Fabhalta[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 C

*Erwachsene Patienten mit Komplement-3-
Glomerulopathie (C3G)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 16.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	67
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	88
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	89

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	89
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostische Methoden zur umfassenden Komplementanalyse (in Anlehnung an KDIGO 2021 (9), Heiderscheidt 2022 (1) und Hohenstein 2019 (8)).....	19
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung von chronischen Nierenerkrankungen (CKD) gemäß KDIGO 2024 (39)	23
Tabelle 3-3: Histologischer Index zur prognostischen Beurteilung der C3G nach Bomback et al. (16)	24
Tabelle 3-4: Überblick zu den medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten bei einer C3G..	25
Tabelle 3-5: Zusammenfassung der C3G-Prävalenz aus den drei Ansätzen	31
Tabelle 3-6: Geschätzte C3G-Prävalenz aus den drei Ansätzen mit Unsicherheit	32
Tabelle 3-7: Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der C3G-Prävalenz in Deutschland im Jahr 2022	33
Tabelle 3-8: Inzidenz der Patienten mit C3G ab einem Alter von 12 Jahren im Jahr 2022 (MPGN-Ansatz)	34
Tabelle 3-9: Inzidenz der Patienten mit C3G ab einem Alter von 12 Jahren im Jahr 2022 (Komplementinhibitor-Ansatz)	34
Tabelle 3-10: Geschätzte C3G-Inzidenz im Jahr 2022 aus den zwei Ansätzen mit Unsicherheit	35
Tabelle 3-11: Angaben zur Inzidenz der C3G in der Literatur	37
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-13: Anzahl der Grundpopulation der Versicherten je Berichtsjahr in der DADB ...	41
Tabelle 3-14: Überblick zu den Selektionsschritten zum Aufgreifen von C3G-Patienten in der Zielpopulation pro Analysepopulation beispielhaft für das Berichtsjahr 2022	42
Tabelle 3-15: ICD-10-GM-Codes zur Annäherung der C3G-Population	43
Tabelle 3-16: ATC- und OPS-Codes für medikamentöse Behandlung	44
Tabelle 3-17: OPS-Codes für Biopsie	45
Tabelle 3-18: Erwachsene Patienten mit MPGN im Jahr 2022	46
Tabelle 3-19: Nicht dialysepflichtige erwachsene Patienten mit MPGN im Jahr 2022.....	47
Tabelle 3-20: Nicht dialysepflichtige, behandelte erwachsene Patienten mit MPGN im Jahr 2022	47
Tabelle 3-21: Nicht dialysepflichtige, behandelte erwachsene Patienten mit MPGN und vorheriger Biopsie im Jahr 2022	48
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2022 (MPGN-Ansatz).....	48
Tabelle 3-23: Erwachsene Patienten mit DDD im Jahr 2022	49
Tabelle 3-24: Nicht dialysepflichtige erwachsene Patienten mit DDD im Jahr 2022	50
Tabelle 3-25: Nicht dialysepflichtige, behandelte erwachsene Patienten mit DDD im Jahr 2022	50

Tabelle 3-26: Nicht dialysepflichtige, behandelte erwachsene Patienten mit DDD und vorheriger Biopsie im Jahr 2022	51
Tabelle 3-27: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2022 (DDD-Ansatz).....	51
Tabelle 3-28: Erwachsene Patienten mit Glomerulonephritis im Jahr 2022.....	52
Tabelle 3-29: Nicht dialysepflichtige erwachsene Patienten mit GN im Jahr 2022	52
Tabelle 3-30: Nicht dialysepflichtige, Komplementinhibitor-behandelte erwachsene Patienten mit GN im Jahr 2022	53
Tabelle 3-31: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2022 (Komplementinhibitor-Ansatz)	53
Tabelle 3-32: Zusammenfassung der Anzahl an C3G-Patienten in der Zielpopulation aus den drei Ansätzen	54
Tabelle 3-33: Geschätzte Anzahl der C3G-Patienten aus den drei Ansätzen mit Unsicherheit	55
Tabelle 3-34: Anzahl der C3G-Patienten in der Zielpopulation der GKV im Zeitraum 2018 – 2022.....	56
Tabelle 3-35: Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2025 – 2030	58
Tabelle 3-36: Entwicklung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland für die Jahre 2025 – 2030.....	58
Tabelle 3-37: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	59
Tabelle 3-38: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-39: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-40: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-41: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-42: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-43: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	73
Tabelle 3-44: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-45: Verteilung der Therapieoptionen für C3G im Versorgungsalltag gemäß einer Erhebung aus dem Adelphi C3G Disease Specific Programme (7-9)	75
Tabelle 3-46: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....	86
Tabelle 3-47: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	88

Tabelle 3-48: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Einordnung der C3G innerhalb der membranproliferativen Nierenschädigungen (MPGN) (in Anlehnung an Pickering 2013 (3); KDIGO 2021 (9); Hohenstein 2019 (8)).....	21
Abbildung 3-2: Histologische Subtypen der C3G: C3GN und DDD (Abbildung entnommen aus Caravaca-Fontán et al. 2020 (5)).....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACEi	Angiotensin-Converting Enzyme-Inhibitor
APH50	Gesamthämolytische Komplementaktivität, alternativer Signalweg (complement alternate pathway activation 50%)
ARB	Angiotensin 1-Rezeptorblocker
aTIN	Akute tubulointerstitielle Nephritis
Bb	Aktivierter Faktor B
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
C1q/C3/C3a/C3b/C3c/C4/C4d/C5	Komplementproteine 1q/3/3a/3b/3c/4/4d/5
C3G	Komplement-3-Glomerulopathie
C3GN	Komplement-3-Glomerulonephritis
C3NeFs/C4NeFs/C5NeFs	C3/C4/C5-Nephritis-Faktoren
C4G	Komplement-4-Glomerulopathie
CFHR	Komplementfaktor H-bezogene Proteine (complement factor H-related proteins)
CH50	Gesamthämolytische Komplementaktivität, klassischer Signalweg (complement hemolytic activity 50 %)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CKD	Chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)
CYP	Cytochrom P450
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DDD	Dense Deposit Disease
DGKE	Diacylglycerol-Kinase Epsilon
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen
ESRD	End Stage Renal Disease

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Date
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FHR	Faktor H-related
FI/FH/FB	Faktor I/H/B
FSGS	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GN	Glomerulonephritis
GPS	Gute Praxis Sekundärdatenanalyse
HI	Histologischer Index
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification
IC-MPGN	Immunkomplex-vermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis
IgA/IgG/IgM	Immunglobulin A/G/M
IgAN	Immunglobulin A-Nephropathie
IU	International Unit
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LN	Lupus Nephritis
MAH	Marketing Authorization Holder
MCD	Minimal Change Disease
mg	Milligramm
MGN	Membranöse Glomerulonephritis
min	Minuten
Mio.	Millionen
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mmol	Millimol

Abkürzung	Bedeutung
MPGN	Membranproliferative Glomerulonephritis
MRHD	Maximum Recommended Human Dose
NCA	Non-Compartmental Analysis
NSc	Nephrosklerose
NVR	Negative Visual Result
OATP1B1/3	Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1/3
PE	Polyethylen
PgP	P-Glykoprotein
PSUR	Periodic Safety Update Report
PVC	Polyvinylchlorid
PVDC	Polyvinylidenchlorid
RAS	Renin-Angiotensin-System
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk Management Plan
RPGN	Rasch progrediente Glomerulonephritis
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
SGB	Sozialgesetzbuch
sMAC	Löslicher Membranangriffskomplex (Soluble Membran Attack Complex)
STROSA	Standardized Reporting of Secondary Data Analyses
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
UGT1A1	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1
UK	United Kingdom
UPCR	Urine Protein Creatinine Ratio
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
z. B.	Zum Beispiel

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Iptacopan (Fabhalta®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist (1).

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Iptacopan den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug Designation) durch die Europäische Kommission erhalten (2). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und 5. Kapitel § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro nicht übersteigt (3). Für Iptacopan ist aus diesem Grund keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt.

In der Zulassungsstudie APPEAR-C3G wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan zur Behandlung der C3G im Vergleich zu Placebo untersucht (4).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Da es sich bei Iptacopan um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien bestimmt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist deshalb nicht zu bestimmen (3).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben stammen aus der Fachinformation zu Iptacopan (1), der Kennzeichnung von Iptacopan als Orphan Drug durch die Europäische Kommission (2), der Verfahrensordnung des G-BA (3) sowie dem Studienbericht zur Zulassungsstudie APPEAR-C3G (4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation FABHALTA® 200 mg Hartkapseln. Stand: März 2025. 2025.
2. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 31.3.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2024) 3465(final) for “FABHALTA - iptacopan”, an orphan medicinal product for human use. 2025 [Zugriff am 09.04.2025]. Abrufbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1802.htm>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 3. Januar 2025. 2025 [Zugriff am 04.03.2025]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf.
4. Novartis. Clinical Study Report (Interim CSR for adult data): A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy (CLNP023B12301). 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

C3-Glomerulopathien sind sehr seltene chronisch entzündliche Erkrankungen der Niere (1). Die Bezeichnung C3G und die momentan gültige Klassifikation wurden 2010 basierend auf dem zugrundeliegenden Pathomechanismus eingeführt und 2013 durch ein Expertengremium bestätigt (2, 3). Hauptursächlich für eine C3G ist eine unkontrollierte Aktivierung des alternativen Weges des Komplementsystems, welche in Ablagerungen des namensgebenden Proteins, Komplementfaktor C3, in den Glomeruli (Filtrationseinheit der Niere) resultiert (4). Durch diese Ablagerungen entsteht ein chronischer Entzündungsprozess, welcher zu einer fortschreitenden Nierenschädigung und letztendlich Nierenversagen führen kann (5). Für die Diagnosestellung einer C3G ist eine Nierenbiopsie erforderlich, anhand derer mittels Immunfluoreszenz-Mikroskopie eine dominante Färbung für C3 in den Glomeruli nachgewiesen werden muss (4, 6). Gleichzeitig dürfen in den Glomeruli keine oder nur geringfügig Immunkomplexe detektierbar sein (2). Zusätzliche elektronenmikroskopische Untersuchungen der Nierenbiopsie ermöglichen anhand der Lokalisation und weiterer Merkmale der Komplementablagerungen eine Unterscheidung der C3G in Dense Deposit Disease (DDD) und C3-Glomerulonephritis (C3GN) (1). Diese beiden Unterformen der C3G weisen überlappende klinische und pathologische Merkmale auf, die auf ein Krankheitskontinuum hindeuten (4).

Symptomatik und Krankheitsverlauf

Symptomatik

Das klinische Bild der C3G ist sehr heterogen und unspezifisch (7, 8). Typische Symptome und Anzeichen, die auftreten können, sind unter anderem Hämaturie, Proteinurie, Ödeme, Bluthochdruck, Müdigkeit sowie eine abnorme Nierenfunktion (1, 9, 10). Eine Hämaturie kann sich durch rötlich bis braun verfärbten Urin und eine Proteinurie durch schäumenden Urin äußern (11-13). Bei mehr als der Hälfte der Patienten führt die Proteinurie zu einem nephrotischen Syndrom (8), welches bei Erwachsenen definiert ist durch den Verlust hoher Mengen Protein ($\geq 3,5$ g) im Urin innerhalb von 24 Stunden und einem Protein-Kreatinin-Verhältnis von ≥ 3.000 mg/g, verbunden mit Ödemen, Hyperlipidämie und Hypoalbuminämie (9). Zudem kann es durch ein starkes Entzündungsgeschehen in den Glomeruli auch zu einem nephritischen

Syndrom kommen, welches durch das gemeinsame Auftreten von Hämaturie, Proteinurie, Bluthochdruck und in manchen Fällen einer akuten Nierenschädigung sowie Ödemen gekennzeichnet ist (14).

Des Weiteren ist bei einer C3G häufig eine Hypokomplementämie vorhanden und betrifft Patienten mit DDD öfter als Patienten mit C3GN (9, 15). Bei etwa 58 – 79 % der DDD- (15-18) und 40 – 65 % der C3GN-Patienten (15-18) sind reduzierte Serum-C3-Werte nachweisbar.

Bei ca. einem Drittel der erwachsenen Patienten mit C3G kann es im Laufe der Erkrankung außerdem zu einem akuten Nierenversagen kommen (1). Im Gegensatz zum chronischen Nierenversagen, welches durch einen anhaltenden und langfristigen Verlauf (mindestens über drei Monate) gekennzeichnet ist, kommt es beim akuten Nierenversagen innerhalb von sieben Tagen zu einem plötzlichen und sehr schnellen, aber reversiblen Funktionsverlust der Niere (19).

Zusätzlich zu den oben beschriebenen nierenspezifischen Symptomen und Anzeichen können bei einer C3G auch extrarenale Manifestationen auftreten. Dazu gehören beispielsweise Drusen (extrazelluläre Ablagerungen aus Lipiden und Proteinen in der Netzhaut im Auge), welche die Entstehung einer Visusbeeinträchtigung fördern können (20-22). Die zugrundeliegende Pathogenese ist noch nicht vollständig verstanden, jedoch wird angenommen, dass auch hier akkumulierte Komplementfragmente in der Netzhaut ursächlich sind (5). Eine weitere extrarenale Manifestation ist die erworbene partielle Lipodystrophie. Diese ist durch den Verlust von subkutanem Fettgewebe, vorrangig in der oberen Körperhälfte, charakterisiert. Studien legen nahe, dass dies auf eine komplementvermittelte Lyse von Fettzellen zurückzuführen ist (5, 23).

Krankheitsverlauf

Patienten mit DDD werden im Mittel in einem Alter von ca. 19 Jahren und somit früher diagnostiziert als Patienten mit einer C3GN, welche im Schnitt in einem Alter von 30 Jahren eine Diagnose erhalten (1, 18). Zu Beginn der Erkrankung können C3G-Patienten asymptomatisch sein und lediglich eine Hämaturie oder Proteinurie aufweisen (5, 7). Üblicherweise handelt es sich bei der C3G um eine progressive Erkrankung und die Nierenfunktion nimmt mit zunehmender Krankheitsdauer kontinuierlich ab (8, 17). Dennoch kann die Erkrankung in einigen Fällen trotz anhaltender Proteinurie über viele Jahre hinweg stabil bleiben, bevor die Patienten schließlich eine chronische Verschlechterung der Nierenfunktion entwickeln (5).

Schätzungen zufolge schreitet die Nierenschädigung bei ca. 30 – 50 % der Patienten innerhalb von zehn Jahren ab der Diagnose bis zum Endstadium, der terminalen Niereninsuffizienz (end stage renal disease; ESRD), fort (1, 18, 24). Bei einer terminalen Niereninsuffizienz sind die Nieren irreversibel geschädigt und die Filtrationsleistung ist so stark eingeschränkt, dass Patienten ohne Nierentransplantation oder Dialyse nicht überleben können (25). Wird eine Nierentransplantation durchgeführt, tritt eine Rekurrenz der Grunderkrankung in bis zu 86 % der Fälle auf (26).

Pathogenese und Risikofaktoren

Die C3G ist auf eine Dysregulation des Komplementsystems zurückzuführen (5). Das Komplementsystem ist ein komplexes Überwachungssystem des angeborenen Immunsystems und

spielt eine Schlüsselrolle bei der Abwehr von Krankheitserregern sowie der Aufrechterhaltung der Homöostase (27). Drei verschiedene Signalwege (Lektinweg, klassischer und alternativer Weg) führen über eine kaskadierende Aktivierung mehrerer Komplementkomponenten (membrangebundene oder lösliche Proteine) zur Bildung des sogenannten Membranangriffskomplexes (MAC), der den Zelltod von Krankheitserregern bewirkt. Die enzymatischen Reaktionen innerhalb der Signalkaskade sind stark reguliert, um einer Schädigung des körpereigenen Gewebes vorzubeugen (für weitere Details zur Signalkaskade im Komplementsystem siehe Modul 2) (4, 27).

Entscheidend für die Entwicklung einer C3G ist das Komplementprotein C3 (5). Bei einer Aktivierung des Komplementsystems wird C3 durch die C3-Konvertase in seine aktiven Fragmente C3a und C3b gespalten. C3a dient als Entzündungsmediator und C3b der Markierung schädlicher Partikel, um deren Beseitigung zu ermöglichen (27). Bei einer C3G sammeln sich das Komplementprotein C3 und seine Spaltprodukte durch eine übermäßige Aktivierung des alternativen Signalwegs vermehrt in den Glomeruli an (5). Dies führt zu Entzündungsprozessen in den Glomeruli und schließlich zu deren Schädigung, was beispielsweise durch Vernarbungen sichtbar wird (4).

Sowohl genetische als auch erworbene Faktoren können zu einer Dysregulation des Komplementsystems führen und wurden mit der Entstehung der C3G in Verbindungen gebracht (4). Bei erworbenen Faktoren, die eine C3G begünstigen können, handelt es sich um Autoantikörper, die an verschiedene Komplementbestandteile binden (4). Am häufigsten sind Autoantikörper, die gegen C3bBb gerichtet sind und die Gruppe der sogenannten C3-Nephritis-Faktoren (C3NeF) bilden (4). Sie stabilisieren die C3-Konvertase und verlängern dadurch ihre Halbwertszeit. Bei 70 – 80 % der Patienten mit DDD und bei 40 – 50 % der Patienten mit C3GN liegen C3NeFs vor (28). Ein weiterer häufiger Autoantikörper ist der C5-Nephritis-Faktor (C5NeF), welcher gegen C3bBbC3b gerichtet ist. Andere Autoantikörper, die weniger häufig vorkommen, sind gegen C4b2a, den Faktor H oder Faktor B gerichtet. Patienten können auch mehrere Arten von Autoantikörpern aufweisen (4).

Bei ca. einem Viertel der Patienten mit C3G liegen außerdem genetische Defekte vor, die mit einer Entstehung der C3G in Zusammenhang stehen (4, 16, 18, 29). Insbesondere können Gene mutiert sein, welche die Komplementkomponenten C3, Faktor B (FB), Faktor H (FH), Faktor I (FI) und FH-bezogene (FHR) Proteine kodieren und so deren Funktion verändern (1, 4, 5, 18, 29). Insgesamt sind die genetischen Einflüsse auf die Entwicklung einer C3G komplex und multifaktoriell. Für die diagnostische Aufarbeitung ist es wichtig, auf das Vorhandensein verschiedener komplementspezifischer Genauffälligkeiten zu testen (1, 4).

Diagnose und Klassifizierung

Diagnose

Typischerweise werden bei Patienten mit C3G zuerst auffällige Urinuntersuchungen (anhaltende Hämaturie/Proteinurie) und mögliche weitere Anzeichen, wie z. B. Bluthochdruck, ein

nephrotisches Syndrom und eine eingeschränkte Nierenfunktion festgestellt (1, 4, 30). Zur weiteren Abklärung sollte eine Überweisung zu einem Nephrologen erfolgen (31-33). Eine Nierenbiopsie ist für die Diagnosestellung einer C3G zwingend erforderlich und gilt gemäß der Leitlinie zur Behandlung glomerulärer Erkrankungen der Organisation „*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*“ (KDIGO) als Gold-Standard zur Diagnose von glomerulären Erkrankungen (9).

Nach der Nierenbiopsie kann durch histopathologische Untersuchungen über eine Immunfluoreszenz-Färbung festgestellt werden, ob C3-dominante Ablagerungen in den Glomeruli vorhanden sind (5). Nach der derzeit gültigen Konsensus-Definition liegt eine C3-dominante Ablagerung vor, wenn die Färbung für C3 um das Zweifache stärker ausgeprägt ist als die Färbungen anderer reaktiver Immunsbstanzen wie den Immunglobulinen IgG, IgM und IgA sowie dem Komplementfaktor C1q (5, 34, 35).

In der Praxis gestaltet sich die klare Unterscheidung zwischen einer C3G und einer Immunkomplex-vermittelten membranproliferativen Glomerulonephritis (IC-MPGN) häufig schwierig (5, 36). Es wurde festgestellt, dass in manchen Fällen auf Basis einer ersten Nierenbiopsie keine C3-dominante Färbung sichtbar war, bei einer erneuten Biopsie aber schon (36). Bei Patienten mit einem untypischen klinischen Verlauf sollte daher eine wiederholte Biopsie in Betracht gezogen werden, um die Diagnose zu überprüfen (36). Des Weiteren hat sich herausgestellt, dass die Einteilung in IC-MPGN oder C3G durch die Art der Fluoreszenzfärbung und der verwendeten Methodik der Gewebeaufbereitung beeinflusst werden kann (z. B. Verwendung von gefrorenem/Formalin-fixiertem/Paraffin-eingebettetem Gewebe) (4). Zudem kann es zu einer Maskierung von Immunglobulinen durch das Transportmedium kommen, was zu falsch positiven Diagnosen für C3G führen kann (30). Eine Immunfluoreszenz mit Pronase bewirkt eine Demaskierung der Immunglobuline und dadurch können fehlerhafte Diagnosen vermieden werden (4). Zur Unterscheidung einer C3G von einer IC-MPGN kann zusätzlich eine Färbung des Komplementfaktor C4d unterstützend herangezogen werden (4). Der diagnostische Nutzen wird jedoch noch kontrovers diskutiert (30).

Für eine sichere Diagnose einer C3G muss neben einer IC-MPGN auch eine infektionsbedingte Glomerulonephritis (GN) ausgeschlossen werden, bei welcher es ebenfalls zu einer C3-dominanten Färbung kommen kann (9, 30). In der Regel ist eine infektionsbedingte GN vorübergehend und die Behandlung fokussiert sich auf die zugrundeliegende Infektion (9). Patienten mit einer initialen Diagnose für eine infektionsbedingte GN mit einer C3-dominanten Färbung sollten mindestens drei Monate warten, bevor eine erneute Biopsie durchgeführt wird. In der Regel stellt sich in diesem Zeitraum eine Normalisierung der Nierenfunktion ein und die klinischen Anzeichen wie Hämaturie, Hypokomplementämie und Proteinurie verschwinden. Bleibt das klinische Bild mit eingeschränkter Nierenfunktionen und abnormen Urin- und Blutwerten jedoch über drei Monate erhalten und es zeigt sich eine C3-dominante Färbung in einer erneuten Biopsie, so sollte die Diagnose angepasst werden (30).

Des Weiteren können immunologische Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom) und Neoplasien (z. B. Leukämien, Karzinome, maligne Melanome) eine sekundäre Ursache für eine GN sein (9, 37). Vor einer definitiven

Diagnosestellung für eine C3G, sollten auch diese möglichen Ursachen durch weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden (4, 5, 37).

Wenn mittels Immunfluoreszenz-Mikroskopie eine C3-dominante Färbung festgestellt wurde und andere Erkrankungen wie die IC-MPGN oder eine infektionsbedingte GN ausgeschlossen wurden, muss durch elektronenmikroskopische Untersuchungen festgestellt werden, welcher Subtyp der C3G vorliegt: C3GN oder DDD (5, 35).

Die Diagnose der C3G basiert allein auf der Immunfluoreszenz-Mikroskopie. Mittels lichtmikroskopischer Untersuchungen kann nicht zwischen einer C3G und anderen Formen der GN unterschieden werden (4). Sie können jedoch ergänzend genutzt werden, um verschiedene Muster glomerulärer Schädigungen zu identifizieren, welche Informationen zur Prognose der C3G liefern können (30). Die lichtmikroskopischen Befunde sind sehr variabel und können unter anderem eine membranproliferative, mesangiale und/oder endokapilläre Proliferation umfassen (35). Diese können mit aktiven Kreszenten (halbmondförmigen Strukturen) und fibrinoider Nekrose einhergehen. Membranproliferative Merkmale sind bei einer C3G häufig vorhanden, aber keine Voraussetzung für eine positive Diagnose (35).

Ergänzend zur histopathologischen Diagnostik über die Nierenbiopsie wird außerdem empfohlen, das Komplementsystem umfassend zu analysieren, um mögliche Treiber der Dysregulation zu identifizieren (1, 8, 9). Die empfohlenen Analysen umfassen genetische Tests zu bestimmten Komplementgenen, den Nachweis von Autoantikörpern, die Untersuchung der Komplementaktivität sowie Tests auf bestimmte Biomarker des Komplementsystems (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Diagnostische Methoden zur umfassenden Komplementanalyse (in Anlehnung an KDIGO 2021 (9), Heiderscheidt 2022 (1) und Hohenstein 2019 (8))

Diagnostische Methoden	Zielstrukturen/-funktionen
Funktionelle Tests	CH50, FH-Funktion, APH50
Quantifizierung der Komplementkomponenten und -regulatoren	C3, C3b, C3c, C4, C5, FI, FH, FB, Properdin
Messung der Komplementaktivierung	C3d, Bb, sMAC
Nachweis von Autoantikörpern	C3NeFs, C4NeFs, C5NeFs, FH-/FB-/C3b-Antikörper, Monoklonale Immunglobuline
Genetische Diagnostik	C3, CFH, CFI, CFB, CFHR 1-5 MLPA, DGKE
CH50: gesamthämolytische Komplementaktivität, klassischer Signalweg (complement hemolytic activity 50 %), APH50: Gesamthämolytische Komplementaktivität, alternativer Signalweg (complement alternate pathway activation 50 %), C3/C3b/C3c/C4/C5: Komplementkomponenten 3/3b/3c/4/5, Bb: aktivierter Faktor B, sMAC: löslicher Membranangriffskomplex (soluble membran attack complex), FI/FH/FB: Faktor I/H/B, C3NeFs/C4NeFs/C5NeFs: C3/C4/C5-Nephritis-Faktoren, CFHR: Komplementfaktor H-bezogene Proteine (complement factor H-related proteins), MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, DGKE: Diacylglycerol-Kinase Epsilon	

Klassifizierung

Histologische Klassifizierung

Die mittlerweile überholte historische Klassifizierung der verschiedenen Glomerulonephritiden basierte nicht auf dem zugrundeliegenden Pathomechanismus, sondern auf der Position der elektronendichten Ablagerungen zur glomerulären Basalmembran, sodass unterschiedliche pathogene Prozesse unter der Sammelbezeichnung „membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN)“ zusammengefasst wurden (9, 38). Insgesamt wurden drei Typen der MPGN definiert (9, 37, 38):

- Typ I MPGN (MPGN I): subendotheliale und mesangiale elektronendichte Ablagerungen, die sowohl aus Immunglobulin als auch aus C3 bestehen
- Typ II MPGN (MPGN II - DDD): elektronendichte intramembranöse Ablagerungen, die überwiegend aus Komplement bestehen
- Typ III MPGN: subepitheliale und subendotheliale Ablagerungen

Das zunehmende Verständnis des Pathomechanismus, der eine membranoproliferative Nierenschädigung bedingt, führte zu einer neuen, auf der Pathobiologie basierenden Klassifizierung (siehe Abbildung 3-1).

Anhand der Untersuchungen der Ablagerungen mittels Immunfluoreszenz-Mikroskopie lässt sich die MPGN heute in die drei nachstehend gelisteten Untergruppen einteilen (9):

- Immunglobulin-negative Untergruppe
- Komplement-dominante Untergruppe
- Immunglobulin-positive Untergruppe mit oder ohne Komplement-Ablagerungen

Die Komplement-dominante MPGN wird weiter unterteilt in die C3/C4-Glomerulopathie (9).

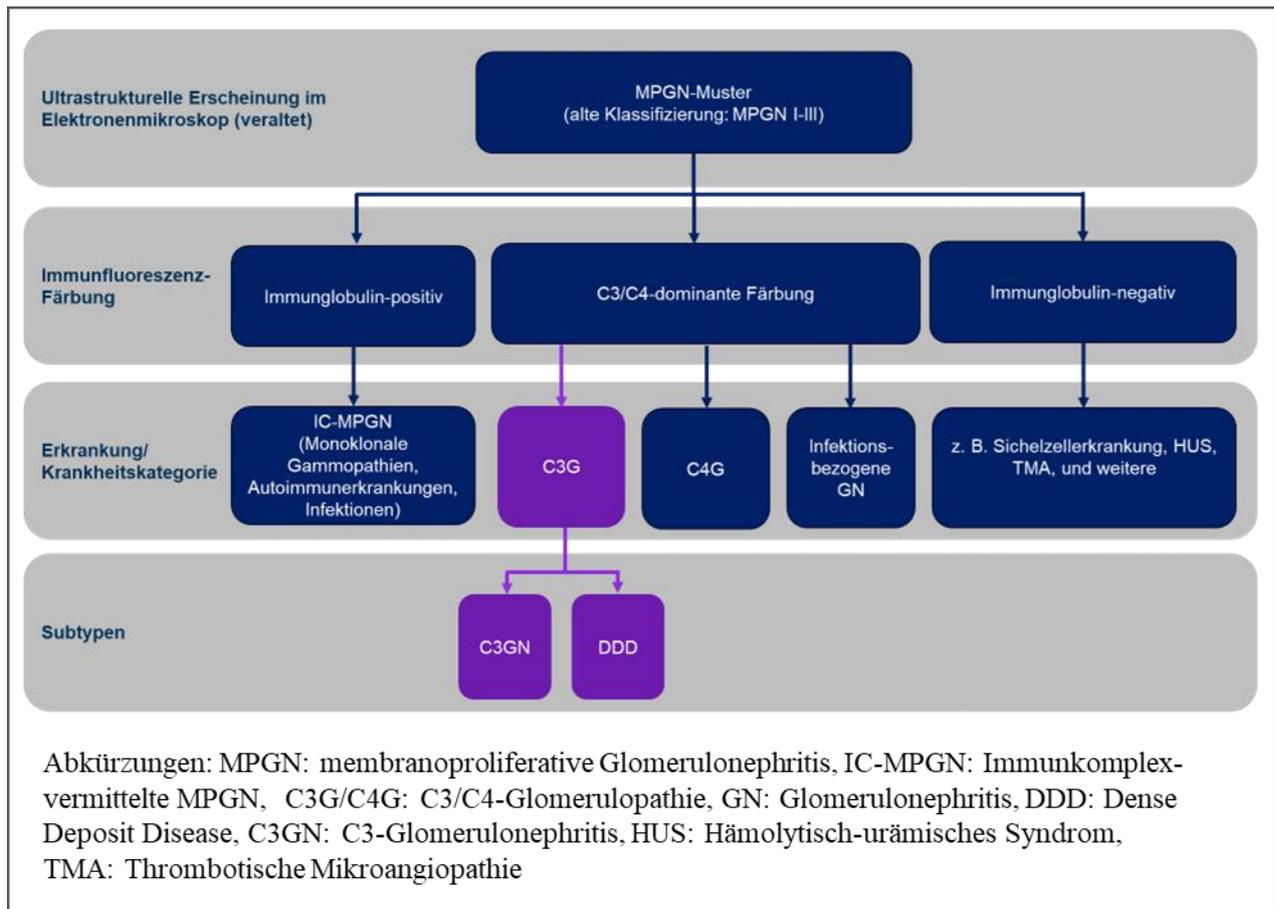


Abbildung 3-1: Einordnung der C3G innerhalb der membranoproliferativen Nierenschädigungen (MPGN) (in Anlehnung an Pickering 2013 (3); KDIGO 2021 (9); Hohenstein 2019 (8))

Mittels Elektronenmikroskopie kann die C3G weiter unterteilt werden in die beiden Subtypen C3GN und DDD. Die DDD ist dabei durch das Vorhandensein elektronendichter Ablagerungen von C3 oder seiner Spaltprodukte vor allem innerhalb der glomerulären Basalmembran (GBM) charakterisiert (siehe Abbildung 3-2). Bei der C3GN sind die Ablagerungen weniger dicht sowie weniger stark definiert als bei der DDD und befinden sich überwiegend entlang der subendothelialen Seite der GBM und im Mesangium (5, 30).

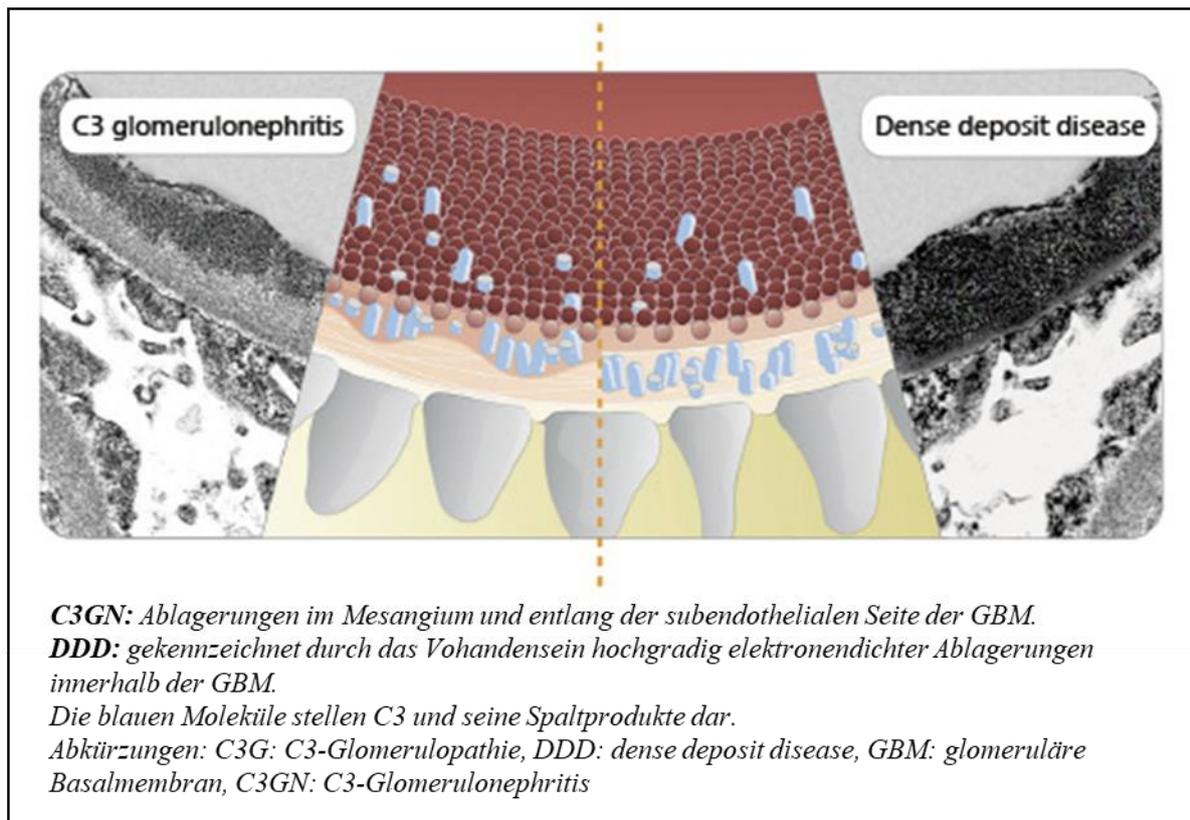


Abbildung 3-2: Histologische Subtypen der C3G: C3GN und DDD (Abbildung entnommen aus Caravaca-Fontán et al. 2020 (5))

Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankungen (chronic kidney disease; CKD)

Gemäß der KDIGO-Leitlinie zur Bewertung und Behandlung von chronischen Nierenerkrankungen (39) werden CKD, zu der auch die C3G zählt, basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate; eGFR) und dem Schweregrad der Proteinurie in Risikoklassen von niedrigem bis sehr hohem Risiko für ein Nierenversagen eingeteilt (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung von chronischen Nierenerkrankungen (CKD) gemäß KDIGO 2024 (39)

KDIGO-Prognose der CKD mittels GFR- und Albuminurie-Kategorien				Kategorien anhaltender Albuminurie (basierend auf dem Albumin/Kreatinin-Quotient [ACR])		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Mäßig erhöht	Stark erhöht
				< 30 mg/g <3 mg/mmol	30 – 300 mg/g 3 – 30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
GFR-Kategorie (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal oder erhöht	≥ 90			
	G2	Leicht vermindert	60 – 89			
	G3a	Leicht bis mäßig vermindert	45 – 59			
	G3b	Mäßig bis stark vermindert	30 – 44			
	G4	Stark vermindert	15 – 29			
	G5	Nierenversagen	< 15			

ACR: Albumin-to-Creatinin-Ratio, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, mg: Milligramm, g: Gramm, mmol: Millimol, KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Grün: niedriges Risiko (keine CKD, wenn keine anderen Marker einer Nierenerkrankung vorliegen), Gelb: CKD mit leicht erhöhtem Risiko, Orange: CKD mit hohem Risiko, Rot: CKD mit sehr hohem Risiko

Prognostische Einteilung der C3G

Zur Bewertung der verschiedenen morphologischen Merkmale bei einer C3G-Erkrankung wurde 2018 von Bomback et al. (16) ein histologischer Index vorgeschlagen und 2021 von Caravaca-Fontán et al. (40) validiert. Der histologische Index (C3G-HI) gibt den Grad der Krankheitsaktivität sowie der Chronizität einer C3G wieder. In den Aktivitäts-Score gehen sieben Parameter ein, die jeweils von 0 bis 3 bewertet werden und somit einen Gesamt-Score von maximal 21 ergeben (siehe Tabelle 3-3). Der Chronizitäts-Score umfasst vier Merkmale, die insgesamt einen Gesamt-Score von 10 ergeben.

In der Studie von Bomback et al. (16) wurde festgestellt, dass sowohl der Aktivitäts-Score als auch der Chronizitäts-Score unabhängige Prädiktoren für eine Krankheitsprogression sind, wobei der Chronizitäts-Score eine stärkere Korrelation zeigte. Auch gemäß der Validierungsstudie von Caravaca-Fontán et al. (40) war der Grad an Chronizität gemessen durch den Chronizitäts-Score der wichtigste prognostische Faktor für ein Nierenversagen. Laut Caravaca-Fontán et al. (40) ist ein Aktivitäts-Score von > 9 und ein Chronizitäts-Score von > 4 mit einem höheren Risiko für eine Krankheitsprogression assoziiert.

Tabelle 3-3: Histologischer Index zur prognostischen Beurteilung der C3G nach Bomback et al. (16)

Aktivitäts-Score (0 – 21)	Chronizitäts-Score (0 – 10)
Mesangiale Hyperzellulartät (0 – 3)	Globale oder segmentale Glomerulosklerose (0 – 3)
Endokapilläre Proliferation (0 – 3)	Tubuläre Atrophie (0 – 3)
Membranoproliferative Morphologie (0 – 3)	Interstitielle Fibrose (0 – 3)
Leukozyteninfiltration (0 – 3)	Vorhandensein von Arteriosklerose (0 – 1)
Bildung von Kreszenten (0 – 3)	
Fibrinoide Nekrose (0 – 3)	
Interstitielle Entzündung (0 – 3)	

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind erwachsene Patienten mit C3G, welche mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor behandelt werden oder Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist.

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 0 bestimmt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Ungedeckter therapeutischer Bedarf zur Behandlung der C3G

Eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten einer C3G

Da es sich bei der C3G um eine sehr seltene Nierenerkrankung handelt, gibt es bisher weder zugelassene zielgerichtete Therapieoptionen zur Behandlung der C3G noch etablierte, optimale Behandlungsstrategien (4, 9). Entsprechend der KDIGO-Leitlinie zur Behandlung glomerulärer Erkrankungen sollen supportive Maßnahmen zur Behandlung und Kontrolle der Symptome eingesetzt werden (9). Diese Maßnahmen umfassen Empfehlungen zur Anpassung des Lebensstils sowie eine symptomatische medikamentöse Behandlung (9).

In der KDIGO-Leitlinie werden die folgenden Anpassungen des Lebensstils empfohlen:

- verringerte Natriumaufnahme
- moderate Proteinaufnahme

- herzgesunde Ernährung
- Idealgewicht erreichen
- körperliche Bewegung
- Rauchen einstellen
- Alkoholkonsum verringern

Zur Kontrolle des Blutdrucks und Behandlung der Proteinurie werden RAS-Inhibitoren (Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren [ACEi] und Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker [ARB] oder alternative antihypertensive Wirkstoffe) verabreicht. Ödeme und Hyperlipidämie sollen mit Diuretika und Statinen behandelt werden (9). Die beschriebenen supportiven Maßnahmen zur Symptomkontrolle sind zur Behandlung der C3G meist nicht alleinig ausreichend und werden durch immunsuppressive sowie krankheitsspezifische Therapien ergänzt (9).

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer C3G, definiert als mäßige bis ausgeprägte Proliferation in der Biopsie und Proteinurie (> 2 g/Tag), befürwortet die Arbeitsgruppe KDIGO den Einsatz von Immunsuppressiva. Dabei sollten die Patienten zunächst mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) und zusätzlich Glukokortikoiden (Prednison, Prednisolon) behandelt werden (9).

Falls die Therapie mit MMF und Glukokortikoiden fehlschlägt, sollte Eculizumab, ein C5-Konvertase-Inhibitor der terminalen Komplementaktivität, als Off-Label-Therapie in Betracht gezogen werden (9). Besonders Patienten mit einer sichelförmigen rasch fortschreitenden C3G scheinen von einer Behandlung mit Eculizumab zu profitieren (41-43).

Die Therapieempfehlungen der KDIGO-Leitlinie basieren hauptsächlich auf Daten aus retrospektiven Kohortenstudien sowie auf extrapolierten Daten aus anderen proliferativen Glomerulonephritiden (9). Es gibt keine Evidenz aus kontrollierten Studien speziell zur Behandlung der C3G (9). In Tabelle 3-4 sind die Empfehlungen zu den medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten einer C3G sowie deren Evidenzlage zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 3-4: Überblick zu den medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten bei einer C3G

Therapieansätze	Empfehlungen gemäß KDIGO (9)	Evidenzlage
Supportive symptomatische Behandlung		
RAS-Inhibitoren <ul style="list-style-type: none"> • ACEi • ARB 	Erstlinientherapie bei Patienten mit Bluthochdruck und Proteinurie.	Retrospektive Kohortenstudie mit 134 C3G-Patienten (18).
Weitere antihypertensive Wirkstoffe <ul style="list-style-type: none"> • Renin-Inhibitoren • Aldosteron-Antagonisten • Calciumkanal-Blocker • Beta-Blocker 	Bei Unverträglichkeit von ACEi/ARB zur Behandlung von Bluthochdruck und/oder Proteinurie.	Keine Evidenz zur Behandlung von C3G-Patienten im Speziellen.

Therapieansätze	Empfehlungen gemäß KDIGO (9)	Evidenzlage
Diuretika z. B. <ul style="list-style-type: none"> Schleifendiuretika Thiazid-Diuretika 	Schleifendiuretika als Erstlinientherapie bei Ödemen im Kontext eines nephrotischen Syndroms. Schleifendiuretika kombiniert mit anderen Diuretika bei behandlungsresistenten Ödemen.	Keine Evidenz zur Behandlung von C3G-Patienten im Speziellen.
Lipidsenker <ul style="list-style-type: none"> z. B. Statine 	Erstlinientherapie bei anhaltender Hyperlipidämie. Bei nephrotischem Syndrom und bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren, einschließlich Bluthochdruck und Diabetes.	Keine Evidenz zur Behandlung von C3G-Patienten im Speziellen.
Immunsuppressiva MMF + Kortikosteroide	Bei mittelschwerer bis schwerer C3G (Proteinurie > 2 g/Tag und mäßiger bis ausgeprägter Proliferation).	Evidenz aus retrospektiven Kohortenstudien mit C3G-Patienten mit variablen Ergebnissen zur Effektivität (15-17, 44, 45).
Krankheitsspezifische Behandlung		
Komplementinhibitoren <ul style="list-style-type: none"> Eculizumab (Off-Label) 	Bei mittelschwerer bis schwerer C3G, wenn eine Therapie mit MMF + Kortikosteroiden versagt.	Evidenz aus Fallberichten/Fallserien und einer kleinen einarmigen Studie mit variablen Ergebnissen zur Effektivität (41, 46, 47).
ACEi: Angiotensin-Converting Enzyme-Inhibitor, ARB: Angiotensin 1-Rezeptorblocker, C3G: C3-Glomerulopathie, KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes, MMF: Mycophenolat-Mofetil, z. B.: zum Beispiel		

Die in Tabelle 3-4 dargestellten medikamentösen Therapieoptionen weisen viele Einschränkungen auf und führen nicht zu langfristig zufriedenstellenden Ergebnissen:

- **Supportive Therapien** zur Behandlung von Bluthochdruck, Ödemen, Hyperlipidämie und Proteinurie stellen lediglich eine symptomatische Behandlung dar und können die Krankheitsprogression nicht aufhalten, da sie nicht an der zugrundeliegenden Ursache, der Dysregulation des Komplementsystems, angreifen (9).
- Eine **immunsuppressive Therapie** mit **MMF + Kortikosteroiden** greift zwar am Entzündungsgeschehen ein, geht aber mit teilweise erheblichen Risiken und Nebenwirkungen einher wie z. B. Teratogenität, Infektionen, Muskelatrophie, Osteoporose, Diabetes mellitus, Magen-Darm-Geschwüren und Anämien (9, 48, 49). Zudem ist die Wirksamkeit einer Therapie mit MMF und Kortikosteroiden bei C3G-Patienten nicht in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen (9).
- Der Komplementinhibitor **Eculizumab** bindet an C5 und inhibiert dadurch nur die terminale Komplementaktivierung (49). Eculizumab hat damit keinen Einfluss auf die frühen Komponenten der Komplementaktivierung des alternativen Signalwegs, die zu den typischen C3-Ablagerungen in den Glomeruli bei einer C3G führen (4, 49). Zudem ist auch hier

die Evidenz zur Wirksamkeit bei C3G-Patienten eingeschränkt und das Ansprechen der Patienten sehr variabel (9, 41).

Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen stehen mit der Dialyse und Nierentransplantation zudem nicht medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung. Diese kommen jedoch nur für Patienten mit terminalem Nierenversagen in Frage (39, 50). Eine Nierentransplantation stellt ebenfalls keine zuverlässige Behandlungsoption dar, da es sehr häufig zu einem Wiederauftreten der C3G oder zu einem Transplantatversagen kommt (15, 18, 24, 51-55). Bei einem terminalen Nierenversagen sind die Nieren zudem bereits irreversibel geschädigt, sodass eine Dialyse lediglich als lebenserhaltende Maßnahme anzusehen ist, welche mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität im alltäglichen Leben einhergeht (56, 57). Bei Patienten mit terminalem Nierenversagen besteht somit keine Chance mehr auf Heilung. Daher sollte das Ziel der Behandlung einer chronischen Nierenerkrankung wie der C3G immer sein, möglichst früh in den Krankheitsprozess einzugreifen, um das Risiko einer Progression und letztendlich eines Nierenversagens zu minimieren (32, 39).

Hohe Krankheitslast bei C3G-Patienten

Neben dem beschriebenen Mangel an Behandlungsoptionen erfahren Patienten mit C3G erhebliche emotionale und physische Belastungen, die ihr tägliches Leben stark beeinträchtigen. Laut einer Querschnittserhebung des Adelphi C3G Disease Specific Programme™ (58), die eine Umfrage unter Nephrologen und C3G-Patienten in fünf europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, sowie in China, Japan und den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) umfasste, wurden unter 118 C3G-Patienten unter anderem die folgenden mentalen und physischen Einschränkungen angegeben. Diese Daten wurden mithilfe des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) und Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Fragebogen erhoben:

- Müdigkeit: 93 %
- Antriebslosigkeit: 84 %
- Einschränkungen bei sozialen Aktivitäten: 78 %
- Angst und/oder Depression: 74 %
- Schmerzen und/oder Unbehagen: 65 %
- Einschränkungen bei den alltäglichen Aktivitäten: 63 %
- Bedarf an Unterstützung bei alltäglichen Aktivitäten: 62 %
- Einschränkungen bei der Mobilität: 42 %
- Einschränkungen bei der Selbstpflege: 30 %

In einer weiteren retrospektiven Studie mit Daten aus sozialen Medien wurde die Patientenperspektive zur Lebensqualität und zum ungedeckten Bedarf von C3G-Patienten analysiert (59). In dieser Auswertung wurde festgestellt, dass beispielsweise die Nachricht über eine notwendige Dialyse bis zum Lebensende oder alternativ eine Nierentransplantation große Angst, Stress und Depressionen bei C3G-Patienten auslöst. Des Weiteren wurde berichtet, dass C3G-Patienten häufig krank werden und deshalb nicht zur Schule oder zur Arbeit gehen können. Zudem

führen Ödeme in den Gelenken und im Gesicht zu physischen und psychischen Einschränkungen sowie zu einem negativen Selbstbild.

Fazit zum therapeutischen Bedarf bei C3G

Angesichts der hohen Krankheitslast von C3G-Patienten, dem hohen Risiko eines Nierenversagens sowie dem Mangel an zugelassenen Arzneimitteln besteht ein dringender Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen. Die Wirksamkeit und Sicherheit neuer zielgerichteter Therapieoptionen sollten speziell für die Behandlung von C3G in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen werden.

Bedarfsdeckung durch Iptacopan

Die gewonnenen Erkenntnisse zum Pathomechanismus der C3G zeigen, dass die Dysregulation des alternativen Signalwegs des Komplementsystems und die daraus resultierende Ablagerung von C3 in den Glomeruli eine zentrale Rolle spielen (3). Auf Grundlage dieser Erkenntnisse hat sich die Inhibition dieses Signalwegs zu einem vielversprechenden Therapieansatz entwickelt (60). Iptacopan ist ein proximaler Komplementinhibitor, der an Faktor B bindet und dadurch selektiv den alternativen Weg des Komplementsystems hemmt (siehe Modul 2) (61-65). Mit Iptacopan steht somit erstmals ein zugelassenes Arzneimittel zur zielgerichteten Behandlung von C3G-Patienten zur Verfügung, für welches Evidenz aus einer RCT vorhanden ist (65).

In der multizentrischen, randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie APPEAR-C3G wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan zur Behandlung der C3G im Vergleich zu Placebo untersucht (66). Insgesamt wurden 74 erwachsene Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren mit einer Biopsie-bestätigten Diagnose für C3G in die Studie eingeschlossen und davon 38 Patienten mit Iptacopan und 36 Patienten mit Placebo zusätzlich zu einer obligatorischen Hintergrundtherapie mit RAS-Inhibitoren behandelt.

In der Analyse zum primären Endpunkt zu Monat 6 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan im Vergleich zu Placebo bei der Reduktion der Proteinurie gezeigt werden (66). Die Proteinurie wurde mit Hilfe einer 24-Stunden-Urinsammlung und des Urin-Protein-Kreatinin-Quotienten (Urine Protein Creatinine Ratio; UPCR) in Gramm/Gramm (g/g) gemessen. Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Iptacopan zu einer statistisch signifikant stärker ausgeprägten log-transformierten Reduktion der Proteinurie um im Mittel 0,5 g/g zu Monat 6 (siehe Modul 4). Der Anteil an Patienten, welcher sich um eine Stufe bei den UPCR-Grenzwerten von 3,5 g/g 3,0 g/g bzw. 1,0 g/g zu Monat 6 verbesserte, betrug im Iptacopan-Arm 42,1 %, während er im Placebo-Arm nur 16,7 % betrug (siehe Modul 4). Zudem wiesen Patienten im Iptacopan-Arm eine ca. 4-mal so hohe Wahrscheinlichkeit (Relatives Risiko = 4,18) auf, den kombinierten Endpunkt aus Stabilisierung der eGFR (Verringerung ≤ 15 %) und Reduktion der Proteinurie (Verringerung der 24 h UPCR ≥ 50 %) zu erreichen (siehe Modul 4). Zusätzlich zu den beschriebenen Verbesserungen im Vergleich zu Placebo wies Iptacopan ein günstiges Sicherheitsprofil auf (siehe Modul 4). Es gab keine Todesfälle oder Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE), und die Mehrzahl der behandlungsbedingten UE war leicht bis mittelschwer.

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Caravaca-Fontán et al. 2023 (20) wurden klinische Merkmale von C3G-Patienten und deren Assoziation mit einer Progression zu einem Nierenversagen untersucht. Dabei identifizierten sie die folgenden drei Haupteinflussfaktoren:

- Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nierenfunktion erhalten blieb, war bei Patienten mit einem Chronizitäts-Score von < 4 und einer Proteinurie von $< 3,5$ g/Tag signifikant höher unabhängig von der eGFR zu Baseline.
- Eine schnellere Abnahme der eGFR war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Nierenversagen assoziiert.
- Patienten mit einer fortschreitenden Verringerung der Proteinurie über die Zeit erreichten kein Nierenversagen.

Die Studienergebnisse der APPEAR-C3G zu Monat 6 deuten somit darauf hin, dass Patienten, die mit Iptacopan behandelt werden, ein geringeres Risiko aufweisen, ein Nierenversagen zu erleiden.

Zusammenfassend deckt Iptacopan den therapeutischen Bedarf von C3G-Patienten, da es signifikant die Proteinurie reduziert, die eGFR stabilisiert und gleichzeitig ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist. Mit Iptacopan steht C3G-Patienten damit erstmalig ein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und Sicherheit speziell zur Behandlung der C3G in einer RCT nachgewiesen ist.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation mit C3G in Deutschland wurde eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben und mit Literaturquellen ergänzt. Die GKV-Routinedatenanalyse stellt eine retrospektive Beobachtungsstudie mit Sekundärdaten dar. Sie erfolgte in Zusammenarbeit mit den Gesundheitsforen Leipzig GmbH auf Grundlage der „Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung“ (DADB) (67). Die Methodik der GKV-Routinedatenanalyse ist in Abschnitt 0 bei der Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation ausführlich beschrieben. Die

GKV-Routinedatenanalyse erfolgte gemäß einem prädefinierten Analyseprotokoll (67) und die Ergebnisse liegen in Form einer Excel-Datei vor (68). Alle hierauf beruhenden Kalkulationen für die Abschnitte 3.2.3, 0, 3.2.5 sind in einer gesonderten Excel-Datei dokumentiert (69). Die Berechnungen basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur Vereinfachung werden Anteile auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet und kalkulierte Patientenzahlen als ganze Zahlen gerundet dargestellt.

Die Rechenschritte zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation sind im Detail in Abschnitt 0 beschrieben. Bei der Herleitung der Prävalenz wurden im Vergleich zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation dialysepflichtige Patienten berücksichtigt, da dialysepflichtige C3G-Patienten zwar nicht Teil der Zielpopulation sind, aber als prävalente Patienten gelten. Zudem wurden bei der Prävalenz und Inzidenz Personen ab 12 Jahren berücksichtigt, wohingegen bei den Patienten in der Zielpopulation nur erwachsenen Patienten berücksichtigt wurden. Abgesehen von diesen beiden Aspekten wurden die Prävalenz und Inzidenz der C3G analog zur Anzahl an Patienten in der Zielpopulation basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse hergeleitet.

Zur Überprüfung der externen Validität der GKV-Routinedatenanalyse werden zusätzlich Daten zur Häufigkeit einer C3G aus Literaturquellen berichtet.

Hintergrund der GKV-Routinedatenanalyse

Ziel der GKV-Routinedatenanalyse war die Ermittlung der Anzahl an Patienten mit C3G in der Zielpopulation für das Jahr 2022 (Berichtsjahr A) sowie eine Abschätzung zur Entwicklung der Anzahl an Patienten in den nächsten fünf Jahren basierend auf dem Verlauf der Jahre 2018 – 2022 (Berichtsjahre A – E).

Da für die C3G kein eigener Code gemäß International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification (ICD-10-GM) vorliegt, ist eine direkte Ermittlung der Prävalenz nicht möglich. Für jede mögliche Annäherung besteht eine Unsicherheit. Um das Ausmaß der Unsicherheit zu bestimmen und eine bestmögliche Schätzung zu erhalten, wurden drei verschiedene Ansätze gewählt, um eine Annäherung an die C3G-Population zu erhalten (67):

Ansatz 1: Annäherung über die MPGN-Population (Analysepopulation 1)

Im 1. Ansatz wurden Patienten mit ICD-10-GM-Codes für eine MPGN aufgegriffen, um darauf basierend den Anteil an Patienten mit C3G abzuleiten. Die Erkrankungsgruppe der MPGN umfasst die C3G und die IC-MPGN. Das Verhältnis der Prävalenz dieser Erkrankungen zueinander kann aus der Literatur abgeleitet werden, um mit dessen Hilfe die Zahl der Patienten mit C3G zu errechnen.

Ansatz 2: Annäherung über die DDD-Population (Analysepopulation 2)

Im 2. Ansatz wurden Patienten mit dem ICD-10-GM-Code für DDD aufgegriffen, um darauf basierend die Anzahl an Patienten mit C3G abzuleiten. Neben der C3GN stellt die DDD den zweiten Subtyp der C3G dar. Das Verhältnis der Prävalenz dieser Subtypen zueinander kann

aus der Literatur abgeleitet werden, um mit dessen Hilfe die Zahl der Patienten mit C3G zu berechnen.

Ansatz 3: Annäherung über Verordnungen von Komplementinhibitoren (Analysepopulation 3)

Im 3. Ansatz wurden Patienten mit ICD-10-GM-Codes für Glomerulonephritiden aufgegriffen, die zusätzlich mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden. Die Rationale hinter diesem Ansatz war, dass Komplementinhibitoren basierend auf Leitlinienempfehlungen (9) vor allem für Komplement-vermittelte Glomerulonephritiden empfohlen werden. Hierbei kann es einerseits zu einer Überschätzung kommen, da auch andere Glomerulonephritiden – insbesondere die IgA-Nephropathie und die IC-MPGN – komplementvermittelt sind. Es kann andererseits außerdem zu einer Unterschätzung kommen, da Komplementinhibitoren nicht für die Behandlung von C3G zugelassen sind und daher vermutlich nicht bei allen Patienten zum Einsatz kommen.

Ergebnisse zur Prävalenz der C3G aus der GKV-Routinedatenanalyse

In Tabelle 3-5 sind die Ergebnisse zur Prävalenz der C3G bei Personen ab einem Alter von 12 Jahren basierend auf den drei oben beschriebenen Ansätzen (MPGN-, DDD-, Komplementinhibitor-Ansatz) dargestellt. Die konkrete Herleitung erfolgte analog zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation und kann in Abschnitt 0 nachvollzogen werden.

Tabelle 3-5: Zusammenfassung der C3G-Prävalenz aus den drei Ansätzen

Analysepopulation	Bezugspopulation	N	Anzahl der Patienten mit C3G	Anteil der Patienten mit C3G (pro 100.000 Personen)
MPGN-Population	DADB	2.514.666	22	0,86
	GKV	66.642.819	568	0,85
	Deutschland	74.760.856	637	0,85
DDD-Population	DADB	2.514.666	6	0,25
	GKV	66.642.819	162	0,24
	Deutschland	74.760.856	181	0,24
Komplementinhibitor-Population	DADB	2.514.666	8	0,31
	GKV	66.642.819	210	0,32
	Deutschland	74.760.856	242	0,32

C3G: C3-Glomerulopathie, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, DDD: dense deposit disease, GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Die Prävalenz der C3G bei Personen ab 12 Jahren in der GKV umfasst gemäß MPGN-Ansatz 568 (0,85/100.000), gemäß DDD-Ansatz 162 (0,24/100.000) und gemäß Komplementinhibitor-Ansatz 210 (0,32/100.000) Patienten. Hieraus ergibt sich ein arithmetischer Mittelwert von 313 Patienten mit C3G in der GKV und eine zugehörige Spanne von 162 – 568 Patienten (siehe Tabelle 3-6). Die Hochrechnung der Prävalenz aus der DADB auf die Prävalenz in der GKV

und der deutschen Bevölkerung erfolgte alters- und geschlechtsadjustiert. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Tabelle 3-6: Geschätzte C3G-Prävalenz aus den drei Ansätzen mit Unsicherheit

Bezugspopulation	Anzahl prävalenter C3G-Patienten			
	DDD-Ansatz (Untergrenze)	Komplementinhi- bitor-Ansatz	MPGN-Ansatz (Obergrenze)	Mittelwert
DADB	6	8	22	$\frac{6+8+22}{3} = 12$
GKV	162	210	568	$\frac{162+210+568}{3} = 313$
Deutschland	181	242	637	$\frac{181+242+637}{3} = 353$

C3G: C3-Glomerulopathie, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, DDD: Dense Deposit Disease, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, MPGN: membranoproliferative Glomerulonephritis
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz

Basierend auf dem MPGN-Ansatz und auf dem Komplementinhibitor-Ansatz aus der GKV-Routinedatenanalyse konnten alters- und geschlechtsspezifische Angaben zur C3G-Prävalenz in der GKV hergeleitet werden (siehe Tabelle 3-7). Da die Fallzahlen beim DDD-Ansatz zu gering waren, konnten hierfür keine alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede der Prävalenz der C3G berechnet werden (68, 69).

Tabelle 3-7: Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der C3G-Prävalenz in Deutschland im Jahr 2022

	MPGN-Ansatz	Komplementinhibitor-Ansatz	Mittelwerte aus den beiden Ansätzen
Kategorie	C3G-Prävalenz n (%)		
Gesamt	637 (100 %)	242 (100 %)	440 (100 %)
Geschlecht			
Männer	333 (52,4 %)	137 (56,5 %)	235 (53,5 %)
Frauen	303 (47,6 %)	105 (43,5%)	204 (46,5 %)
Alter			
12 – 17 Jahre	- ^a	4 (1,8 %)	- ^a
18 – 39 Jahre	93 (14,5 %)	31 (13,0 %)	62 (14,1 %)
40 – 59 Jahre	204 (32,0 %)	63 (26,0%)	133 (30,4 %)
≥ 60 Jahre	329 (51,7 %)	144 (59,3 %)	237 (53,8 %)
C3G: C3-Glomerulopathie, MPGN: membranproliferative Glomerulonephritis, n (%): Anzahl und Anteil der Patienten			
a: Es konnte keine Hochrechnung auf die GKV und die deutsche Bevölkerung erfolgen, da beim MPGN-Ansatz weniger als 5 Patienten in der DADB betroffen waren.			
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).			

Die Ergebnisse zur alters- und geschlechtsspezifischen Auswertung der C3G-Prävalenz zeigen, dass beide Geschlechter in etwa gleich häufig von einer C3G betroffen sind. Der Anteil an Jugendlichen an den C3G-Patienten ist mit unter 2 % sehr gering, doch mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz einer C3G an. Ca. ein Siebtel der C3G-Patienten sind junge Erwachsene im Alter von 18 – 39 Jahren und ca. ein Drittel sind 40 – 59 Jahre alt. Über die Hälfte der C3G-Patienten weist ein Alter von ≥ 60 Jahren auf.

Ergebnisse zur Inzidenz der GKV-Routinedatenanalyse

Inzidente Patienten wurden auf Basis der prävalenten Patienten aus den drei Analysepopulationen aufgegriffen. Patienten galten zudem nur als inzident, wenn sie im Gesamtbeobachtungszeitraum vor dem Berichtsjahr keine Diagnose für die jeweilige Analysepopulation aufwiesen.

In Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 sind die Inzidenzen auf Basis des MPGN- und Komplementinhibitor-Ansatzes dargestellt. Auf Basis des DDD-Ansatzes konnte keine Inzidenz geschätzt werden, weil die Fallzahlen in der DADB zu gering waren (68).

Tabelle 3-8: Inzidenz der Patienten mit C3G ab einem Alter von 12 Jahren im Jahr 2022 (MPGN-Ansatz)

Bezugspopulation	N	Anzahl der inzidenten Patienten mit C3G	Anteil der inzidenten Patienten mit C3G (pro 100.000 Personen)
DADB	2.514.666	3 ^a	0,13
GKV	66.642.819	90	0,14
Deutschland	74.760.856	100	0,13

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, C3G: C3-Glomerulopathie, DADB: Deutsche Analyse-datenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
a: Obwohl die Anzahl unter 5 Patienten lag, war im Gegensatz zum Komplementinhibitor-Ansatz in Ta-belle 3-9 eine konkrete Zahlenangabe möglich. Der Grund dafür ist, dass auf Basis der MPGN-Patienten die Anzahl an C3G-Patienten rechnerisch abgeleitet wurde (Rechenschritte sind im Abschnitt 0 im Detail beschrieben).
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Be-rechnungen (69).

Die Inzidenz der C3G gemäß MPGN-Ansatz beträgt 3 (0,13/100.000) Patienten in der DADB, 90 (0,14/100.000) Patienten in der GKV und 100 (0,13/100.000) Patienten in der deutschen Bevölkerung bei Personen ab 12 Jahren. Die Hochrechnung der Prävalenz aus der DADB auf die Prävalenz in der GKV und der deutschen Bevölkerung erfolgte alters- und geschlechtsad-justiert. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Tabelle 3-9: Inzidenz der Patienten mit C3G ab einem Alter von 12 Jahren im Jahr 2022 (Komplementinhibitor-Ansatz)

Bezugspopulation	N	Anzahl der inziden-ten Patienten mit C3G	Approximierte An-zahl der inzidenten Patienten mit C3G	Anteil der inzidenten Patienten mit C3G (pro 100.000 Personen)
DADB	2.514.666	< 5 ^a	4	0,16
GKV	66.642.819	- ^a	106	0,16
Deutschland	74.760.856	- ^a	119	0,16

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, C3G: C3-Glomerulopathie, DADB: Deutsche Analysedaten-bank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
a: Da für die Anzahl an Patienten in der DADB keine konkrete Zahl verfügbar war, war keine Hochrechnung auf die GKV und auf Deutschland möglich.
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Die Inzidenz der C3G gemäß Komplementinhibitor-Ansatz in der DADB beträgt < 5 Patienten. Da aus Datenschutzgründen bei < 5 Patienten keine konkrete Anzahl an Patienten verfügbar war, wurde näherungsweise angenommen, dass 4 (0,16/100.000) inzidente Patienten in der DADB vorlagen. Der Anteil von 0,16/100.000 wurde näherungsweise auf die Population in der GKV und in Deutschland angewendet. Gemäß dieser Approximation gibt es 106 (0,16/100.000)

und 119 (0,16/100.000) inzidente Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren in der GKV bzw. in Deutschland.

Durch die Kombination der beiden Ansätze (MPGN- und Komplementinhibitor-Ansatz) ergibt sich ein arithmetischer Mittelwert für die Inzidenz der C3G von 110 Patienten in Deutschland und eine zugehörige Spanne von 100 – 119 Patienten (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Geschätzte C3G-Inzidenz im Jahr 2022 aus den zwei Ansätzen mit Unsicherheit

Bezugspopulation	Anzahl inzidenter C3G-Patienten		
	Untergrenze	Obergrenze	Mittelwert (gerundet)
DADB	3	4	$\frac{3+4}{2} = 4$
GKV	90	106	$\frac{90+106}{2} = 98$
Deutschland	100	119	$\frac{100+119}{2} = 110$

C3G: C3-Glomerulopathie, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
 Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Inzidenz

Die Fallzahlen zur C3G-Inzidenz in der DADB sind so niedrig, dass eine zuverlässige Schätzung von alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden nicht möglich ist. Auf die Darstellung der alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede der Inzidenz wird daher verzichtet.

Vergleich der GKV-Routinedatenanalyse mit Angaben aus der Literatur

Da eine C3G eine sehr seltene Erkrankung darstellt und zusätzlich eine Nierenbiopsie zur definitiven Diagnose zwingend erforderlich ist, gestalten sich epidemiologische Untersuchungen schwierig. Zudem beziehen sich Angaben in der Literatur häufig auf die überholte morphologische Klassifizierung einer MPGN I-III, welche mittlerweile abgelöst wurde durch die Klassifizierung basierend auf dem Pathomechanismus einer C3G und der typischen Immunfluoreszenz-Färbung der C3-Ablagerungen (siehe Abschnitt **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**: Klassifizierung). Für Deutschland konnten in einer orientierenden Literaturrecherche keine bevölkerungsbasierten Daten zur Prävalenz und Inzidenz der C3G identifiziert werden. Es wurden nur Hospitalisierungsstatistiken zum nephrotischen Syndrom identifiziert (70) sowie Daten zu histologischen Diagnosen von Nierenerkrankungen, die jedoch keine Angabe zur C3G beinhalten (71) (siehe

Tabelle 3-11).

In der orientierenden Recherche konnten jedoch zwei europäische Quellen mit Angaben zur Inzidenz der C3G bzw. MPGN identifiziert werden. Die Publikation von Medjeral-Thomas et al. enthält eine Schätzung zur Inzidenz der C3G von 0,1 – 0,2 pro 100.000 Einwohner basierend auf Biopsiedaten aus zwei Krankenhäusern in London bzw. Dublin (15). Die zweite Quelle von Heaf et al. basiert auf zwei dänischen Nierenbiopsieregistern, in welchen alle Nierenbiopsien aus Dänemark dokumentiert sind. Laut dieser retrospektiven Registeranalyse beträgt die jährliche Inzidenz von MPGN 0,23 pro 100.000 Einwohner in Dänemark (72).

In einer weiteren Quelle mit einer Analyse der Nierenbiopsiedaten aus Olmsted County wurde eine Inzidenz der MPGN von 0,5 pro 100.000 Personenjahre für die Vereinigten Staaten von Amerika (USA) berechnet (73). Ähnliche Angaben zur jährlichen Inzidenz einer MPGN wurden für Australien von Briganti et al. berichtet (74). Die jährliche Inzidenz einer MPGN bei Frauen betrug laut dieser Publikation 0,2 und bei Männern 0,3 pro 100.000 Einwohner.

Es konnten keine Angaben zur Prävalenz der C3G in der orientierenden Literaturrecherche identifiziert werden. Einen Überblick über die Angaben aus der Literatur zur C3G- bzw. MPGN-Inzidenz gibt

Tabelle 3-11.

Vergleicht man die europäischen Angaben zur C3G-Inzidenz aus der Publikation von Medjeral-Thomas et al. (15) in Höhe von 0,1 – 0,2 pro 100.000 Einwohner mit der Spanne zur C3G-Inzidenz aus der GKV-Routinedatenanalyse von 0,13 – 0,16 pro 100.000 Einwohner (siehe Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9), so zeigt sich, dass diese Angaben vergleichbar sind. Die Ergebnisse zur GKV-Routinedatenanalyse befinden sich somit in einem plausiblen Bereich. Des Weiteren wurde in der GKV-Routinedatenanalyse auch die MPGN-Inzidenz erhoben. Für das Jahr 2022 betrug diese 0,44 pro 100.000 Einwohner (68). Diese Angabe ist ebenfalls vergleichbar mit den identifizierten Angaben aus der Literatur mit Werten von 0,23 – 0,5 pro 100.000 Einwohner für die MPGN-Inzidenz.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die C3G-Inzidenz, welche in der GKV-Routinedatenanalyse festgestellt wurde, plausibel ist und mit den Angaben aus der Literatur übereinstimmt. Da die Prävalenz und Inzidenz in der GKV-Routinedatenanalyse analog erhoben wurden, kann davon ausgegangen werden, dass auch die Ergebnisse zur Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse plausibel sind, auch wenn dies aufgrund fehlender Literaturangaben nicht festgestellt werden konnte.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-11: Angaben zur Inzidenz der C3G in der Literatur

Quelle	Land	Zeitraum	Bezugspopulation und -größe	Methodik	Angabe zur Inzidenz ^a
Seyed-Abbaszadeh 2020 (Abstract) (70)	Deutschland	2005 – 2018	Deutsche Bevölkerung	Retrospektive Analyse der Hospitalisierungsstatistiken	<ul style="list-style-type: none"> • Akutes nephrotisches Syndrom aufgrund <ul style="list-style-type: none"> - MPGN I/III: 31,4 Fälle/Jahr - DDD: 5 Fälle/Jahr • Anteil w (MGPGN I/III): 47 % • Anteil w (DDD): 11 %
Zink 2019 (71) (Tabelle 4)	Deutschland	2006 – 2013	Daten zu 1.208 Biopsien aus der RWTH Aachen bezogen auf die deutsche Bevölkerung	Retrospektive Analyse des Nierenbiopsie-Registers der RWTH Aachen	Jährliche Inzidenz von Nierenerkrankungen ^b : <ul style="list-style-type: none"> • 7,4/100.000
Medjeral-Thomas 2014 (15) (Seite 47)	UK	1992 – 2012	Biopsie-Daten aus dem West London Renal and Transplant Centre mit einer geschätzten Bezugspopulation von 500.000 (14 Jahre) und 2 Mio. ^c (6 Jahre) Personen.	Retrospektive Analyse von Biopsie-Daten	Jährliche C3G-Inzidenz: <ul style="list-style-type: none"> • 0,1/100.000
Medjeral-Thomas 2014 (15) (Seite 47)	Irland	1995 – 2011	Biopsie-Daten aus dem Beaumont Hospital (Dublin) mit einer geschätzten Bezugspopulation von 2 Mio. Personen.	Retrospektive Analyse von Biopsie-Daten	Jährliche C3G-Inzidenz: <ul style="list-style-type: none"> • 0,2/100.000
Heaf 2021 (72) (Tabelle 4)	Dänemark	2005 – 2014	Daten zu allen Nierenbiopsien in Dänemark	Retrospektive Register-Analyse (Danish Renal Biopsy Registry, Patobank registries)	Jährliche MPGN-Inzidenz: <ul style="list-style-type: none"> • 0,23/100.000 (altersstandardisiert zur europäischen Standardpopulation 2013)
Swaminathan 2006 (73) (Tabelle 2)	USA	1994 – 2003	Daten zu allen Nierenbiopsien in Olmsted County mit USA als Bezugspopulation	Retrospektive Analyse der Biopsie-Datenbank der Mayo Clinic Rochester	MPGN-Inzidenz: <ul style="list-style-type: none"> • 0,5/100.000 Personenjahre (altersstandardisiert zur US-Population im Jahr 2000)
Briganti (74) (Tabelle 2)	Australien	1995 und 1997	Daten zu allen Nierenbiopsien im Bundesstaat Victoria	Retrospektive Datenanalyse	Jährliche MPGN-Inzidenz: <ul style="list-style-type: none"> • w: 0,2/100.000 • m: 0,3/100.000

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Quelle	Land	Zeitraum	Bezugspopulation und -größe	Methodik	Angabe zur Inzidenz ^a
<p>aTIN: akute tubulointerstitielle Nephritis, C3G: C3-Glomerulopathie, DDD: Dense Deposit Disease, FSGS: fokal-segmentale Glomerulosklerose, GN: Glomerulonephritis, IgAN: Immunglobulin A Nephropathie, LN: Lupus Nephritis, m: männlich, MCD: Minimal Change Disease, MGN: membranöse Glomerulonephritis, MPGN: Membranoproliferative Glomerulonephritis, Mio.: Millionen, NSc: Nephrosklerose, RWTH: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, RPGN: rasch progrediente Glomerulonephritis, UK: United Kingdom (Vereinigtes Königreich), w: weiblich</p> <p>a: alle Inzidenzangaben wurden umgerechnet auf Anzahlen pro 100.000 Personen</p> <p>b: enthält keine Angabe zur C3G. Es sind nur die folgenden Krankheitskategorien aufgeführt: IgAN, RPGN, NSc, MGN, FSGS, MCD, LN, aTIN und andere.</p> <p>c: Nach Gründung des Imperial College Healthcare NHS Trust im Jahr 2007</p>					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Un- sicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Unsi- cherheit)
Iptacopan	266 [125 – 420]	233 [110 – 368]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschläüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 zur Prävalenz und Inzidenz beschrieben ist, wurde zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation mit C3G in Deutschland eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben und mit Literaturquellen ergänzt. Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte gemäß einem prädefinierten Analyseprotokoll (67) und die Ergebnisse liegen in Form einer Excel-Datei vor (68). Alle hierauf beruhenden Kalkulationen für die Abschnitte

3.2.3, 0, 3.2.5 sind in einer gesonderten Excel-Datei dokumentiert (69). Die Berechnungen basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur Vereinfachung werden Anteile auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet und kalkulierte Patientenzahlen als ganze Zahlen gerundet dargestellt.

3.2.4.1 Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Datengrundlage und Methodik

Die GKV-Routinedatenanalyse stellt eine retrospektive Beobachtungsstudie mit Sekundärdaten dar. Sie erfolgte in Zusammenarbeit mit den Gesundheitsforen Leipzig GmbH auf Grundlage der „Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung“ (DADB) (67). Diese enthält pseudo-/anonymisierte Abrechnungsdaten von 15 Krankenkassen mit mehr als 4,1 Millionen Versicherten der GKV von den Jahren 2013 bis 2022 und ist eine annähernd repräsentative Stichprobe der deutschen Gesamtbevölkerung (67). Für weitere Details zur Datengrundlage wird auf das Studienprotokoll verwiesen (67).

Die Ergebnisse für alle Ansätze wurden alters- und geschlechtsadjustiert auf die gesamte GKV-Population sowie die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet (67).

Hintergrund der GKV-Routinedatenanalyse

Ziel der GKV-Routinedatenanalyse war die Ermittlung der Anzahl an Patienten mit C3G in der Zielpopulation für das Jahr 2022 (Berichtsjahr A) sowie eine Abschätzung zur Entwicklung der Anzahl an Patienten in den nächsten fünf Jahren basierend auf dem Verlauf der Jahre 2018 – 2022 (Berichtsjahre A – E).

Da für die C3G kein eigener ICD-10-GM-Code vorliegt, ist eine direkte Ermittlung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation nicht möglich. Für jede mögliche Annäherung besteht eine Unsicherheit. Um das Ausmaß der Unsicherheit zu bestimmen und eine bestmögliche Schätzung zu erhalten, wurden drei verschiedene Ansätze gewählt, um eine Annäherung an die C3G-Population zu erhalten (67). Diese drei Ansätze umfassen eine Annäherung über die MPGN-Population, die DDD-Population sowie die Komplementinhibitor-Population. Diese drei Analysepopulationen wurden bereits in Abschnitt 3.2.3 genau beschrieben.

Patientenselektion

Es wurden nur vollversicherte Personen innerhalb eines Berichtsjahres analysiert und in Jugendliche (12 bis einschließlich 17 Jahre) und Erwachsene (ab 18 Jahren) unterteilt. In Tabelle 3-13 ist die Anzahl aller vollständig beobachtbaren Versicherten sowie der volljährigen Versicherten pro Berichtsjahr angegeben. Ca. 2,5 Mio. Versicherte bzw. 2,3 Mio. volljährige Versicherte waren in jedem Berichtsjahr vollständig beobachtbar.

Für jedes Berichtsjahr wurde eine Grundpopulation betrachtet, welche im Berichtsjahr sowie mindestens im Jahr zuvor voll versichert und vollständig beobachtbar war. Dadurch ergab sich ein Mindestbeobachtungszeitraum von zwei Jahren:

- A: Grundpopulation 2022: Berichtsjahr 2022, Mindestbeobachtungszeitraum 2021 – 2022
- B: Grundpopulation 2021: Berichtsjahr 2021, Mindestbeobachtungszeitraum 2020 – 2021

- C: Grundpopulation 2020: Berichtsjahr 2020, Mindestbeobachtungszeitraum 2019 – 2020
- D: Grundpopulation 2019: Berichtsjahr 2019, Mindestbeobachtungszeitraum 2018 – 2019
- E: Grundpopulation 2018: Berichtsjahr 2018, Mindestbeobachtungszeitraum 2017 – 2018

Tabelle 3-13: Anzahl der Grundpopulation der Versicherten je Berichtsjahr in der DADB

Berichtsjahr	Anzahl Versicherte	Anzahl volljährige Versicherte
2018	2.447.046	2.280.922
2019	2.497.655	2.329.369
2020	2.490.792	2.323.879
2021	2.495.634	2.329.073
2022	2.514.666	2.347.308
Quelle: Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse (69)		

Zusätzlich zum Mindestbeobachtungszeitraum wurde ein Gesamtbeobachtungszeitraum für jede Grundpopulation definiert. Der Gesamtbeobachtungszeitraum reichte individuell für jeden Patienten in jeder Analysepopulation so weit zurück, wie Daten in der Datenbank vorhanden waren (bis zu zehn Jahre). Patienten, die im Berichtsjahr verstarben, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen.

Im Vergleich zur Prävalenz der C3G müssen bei der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation die folgenden zusätzlichen Kriterien berücksichtigt werden:

- Die Zielpopulation von Iptacopan umfasst nur erwachsenen Patienten.
- Die Zielpopulation von Iptacopan umfasst keine dialysepflichtigen Patienten.

Über die folgenden fünf Selektionsschritte (Z1– Z5) wurden Patienten mit C3G in der Zielpopulation für die drei oben beschriebenen Analysepopulationen (MPGN-, DDD- und Komplementinhibitor-Population) aufgegriffen (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Überblick zu den Selektionsschritten zum Aufgreifen von C3G-Patienten in der Zielpopulation pro Analysepopulation beispielhaft für das Berichtsjahr 2022

Selektionsschritte für die Zielpopulation ^a	Analysepopulation 1 (MPGN-Population)	Analysepopulation 2 (DDD-Population)	Analysepopulation 3 (Komplementinhibitor-behandelte Population)
Z0: Grundpopulation	Versicherte in der DADB, welche im Jahr 2022 sowie mindestens im Jahr 2021 voll versichert und beobachtbar waren (= Grundpopulation 2022)		
Z1: Diagnose	Aufgreifen von erwachsenen Patienten mittels ICD-10-GM-Code entsprechend der MPGN-Population	Aufgreifen von erwachsenen Patienten mittels ICD-10-GM-Code entsprechend der DDD-Population	Aufgreifen von erwachsenen Patienten mittels ICD-10-GM-Code entsprechend der Glomerulonephritis-Population
Z2: Dialyse	Ausschluss von Patienten mit Dialyse ^b		
Z3: Behandlung	Einschluss von Patienten mit jeglicher medikamentösen Behandlung		Einschluss von Patienten mit Komplementinhibitor-Behandlung
Z4: Biopsie	Einschluss von Patienten mit Biopsie im Gesamtbeobachtungszeitraum (bis zu 10 Jahre)		
Z5: C3G	Berechnung der Zahl der Patienten mit C3G auf Basis des Verhältnisses von C3G zu IC-MPGN in der MPGN	Berechnung der Zahl der Patienten mit C3G auf Basis des Verhältnisses C3GN zu DDD in der C3G	Nicht zutreffend
<p>DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, DDD: Dense Deposit Disease, ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification, MPGN: Membranoproliferative Glomerulonephritis</p> <p>a: Die Selektionsschritte für die Zielpopulation sind analog zur Excel-Datei mit „Z“ gekennzeichnet. Für die Prävalenz sind die Selektionsschritte in der Excel-Datei mit „P“ gekennzeichnet (69).</p> <p>b: Dieser Schritt wurde bei der Herleitung der Prävalenz für Abschnitt 3.2.3 nicht berücksichtigt, da dialysepflichtige C3G-Patienten zwar nicht Teil der Zielpopulation sind, aber als prävalente Patienten gelten.</p>			

Im Folgenden werden die einzelnen Selektionsschritte genauer beschrieben.

Z1) Aufgreifen von Patienten mittels ICD-10-GM-Codes

Im 1. Selektionsschritt wurden Personen aus jeder der Grundpopulationen A – E mittels ICD-10-Codes aufgegriffen und entsprechend den oben beschriebenen Ansätzen (MPGN-, DDD- und Komplementinhibitor-Ansatz) drei Analysepopulationen zugeordnet. Die ICD-10-GM-Codes, welche für die drei Ansätze verwendet wurden, sind in Tabelle 3-15 dargestellt.

Tabelle 3-15: ICD-10-GM-Codes zur Annäherung der C3G-Population

Analysepopulationen	ICD-10-GM-Codes
Analysepopulation 1: MPGN-Population	N00.5, N00.6, N01.5, N01.6, N02.5, N02.6, N03.5, N03.6, N04.5, N04.6, N05.5, N05.6, N06.5, N06.6
Analysepopulation 2: DDD-Population	N00.6, N01.6, N02.6, N03.6, N04.6, N05.6, N06.6
Analysepopulation 3: Glomerulonephritis-Population	N00.5, N00.6, N00.7, N00.9, N01.5, N01.6, N01.7, N01.9, N02.5, N02.6, N02.7, N02.9, N03.5, N03.6, N03.7, N03.9, N04.5, N04.6, N04.7, N04.9, N05.5, N05.6, N05.7, N05.9, N06.5, N06.6, N06.7, N06.9
DDD: Dense Deposit Disease, ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification, MPGN: Membranoproliferative Glomerulonephritis Quelle: Analyseprotokoll (67)	

Beim Aufgreifen der Patienten über die jeweiligen ICD-10-GM-Codes musste zusätzlich das M2Q-Kriterium erfüllt sein. Das heißt, es mussten mindestens zwei gesicherte ambulante oder zwei stationäre Nebendiagnosen in zwei Quartalen des Berichtsjahres oder eine stationäre Hauptdiagnose oder eine ambulante Operation im Berichtsjahr vorliegen.

Z2) Ausschluss von Patienten mit Dialyse

Im 2. Selektionsschritt wurden Patienten aus den Analysepopulationen 1 – 3 ausgeschlossen, die im Berichtsjahr eine Dialyse erhielten. Als Aufgreifkriterien für eine Dialyse wurden die folgenden Codes bzw. Ziffern gemäß der ICD-10-GM, dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS), der Diagnosis Related Groups (DRG) und dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) verwendet:

- ICD-10-GM-Codes: N18.5, Z49.0, Z49.1, Z49.2, Z99.2, T82.4, T85.71
- OPS-Codes: 8-853, 8-854, 8-855, 8-857, 5-549.20, 5-549.30, 5-549.d0
- DRGs: L90B, L02B, L02C, L09A, L09B, L09C, L60B, L71Z
- EBM-Ziffern: 40815-40819, 40823, 40824, 40826-40828

Die Rationale für diesen Selektionsschritt ist, dass Iptacopan dazu dient, die Krankheitsprogression einer C3G aufzuhalten. Bei dialysepflichtigen C3G-Patienten liegt bereits ein irreversibles Nierenversagen vor, sodass eine Behandlung mit Iptacopan nicht mehr zielführend wäre. Aus diesem Grund wurden dialysepflichtige Patienten aus der Zielpopulation ausgeschlossen. Der G-BA ging in zwei Beratungsgesprächen (2020-B-188, 2024-B-209) ebenfalls davon aus, „dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist.“ (75, 76).

Z3) Einschluss von Patienten mit medikamentöser Behandlung

Im 3. Selektionsschritt wurden für die Analysepopulationen 1 und 2 (MPGN/DDD-Population) nur Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Verordnung der in Tabelle 3-16 angegebenen

Wirkstoffe im jeweiligen Berichtsjahr erhalten hatten. Die Rationale für diesen Selektionsschritt ist, dass bei einer C3G-Erkrankung grundsätzlich eine medikamentöse Behandlung von der KDIGO-Leitlinie empfohlen wird, um ein Fortschreiten der Nierenschädigung zu verlangsamen (9). Somit dient dieser Selektionsschritt dazu, die Diagnose einer C3G zu verifizieren.

Für Analysepopulation 3 (Komplementinhibitor-behandelte Population) musste mindestens eine Verordnung für einen Komplementinhibitor (Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan, Avacopan) vorliegen, um eine komplementvermittelte Form der Glomerulonephritis zu identifizieren. Verordnungen anderer Wirkstoffe aus Tabelle 3-16 durften vorliegen, waren aber keine Voraussetzung.

Tabelle 3-16: ATC- und OPS-Codes für medikamentöse Behandlung

ATC-Code	OPS-Code	Wirkstoff(gruppe)
C09A	-	ACE-Hemmer, rein
C09B	-	ACE-Hemmer, Kombinationen
C09C	-	Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), rein
C09D	-	Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), Kombinationen
H02A	-	Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein
L04AA06	-	Mycophenolsäure
L04AD01	-	Ciclosporin
L04AA25	6-003.h	Eculizumab
L04AA43	6-00c.d	Ravulizumab
L04AA54	6-00f.3	Pegcetacoplan
L04AA	6-00e.4	Avacopan
ACE: Angiotensin Converting Enzyme, ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code, OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel, PZN: Pharmazentralnummer Quelle: Analyseprotokoll (67)		

Z4) Einschluss von Patienten mit Biopsie

Im 4. Selektionsschritt wurden nur Patienten eingeschlossen, für die im Gesamtbeobachtungszeitraum eine Biopsie dokumentiert war. Die Biopsie musste vor der letzten Diagnose gemäß ICD-10-GM-Code aus Tabelle 3-15 im jeweiligen Berichtsjahr für die jeweilige Analysepopulation durchgeführt worden sein, um sicherzustellen, dass auf die Biopsie eine entsprechende Diagnose folgte. Mittels der OPS-Codes aus Tabelle 3-17 wurden Patienten mit einer Biopsie aufgegriffen. Bei Vorliegen mehrerer Biopsien im Gesamtbeobachtungszeitraum wurde die erste Biopsie herangezogen. Zur Bestimmung des Datums der letzten Diagnose im Berichtsjahr wurde das Ende des ambulanten bzw. stationären Falls herangezogen.

Die Rationale für diesen Selektionsschritt ist, dass eine Nierenbiopsie eine zwingende Voraussetzung für die Diagnose einer C3G darstellt (siehe Abschnitt **Fehler! Verweisquelle konnte**

nicht gefunden werden.: Diagnose). Dieser Selektionsschritt kann einerseits zu einer Unterschätzung führen, da für einige Patienten die Biopsie länger zurückgelegen haben könnte als ihr individueller Gesamtbeobachtungszeitraum. Um diese Unterschätzung zu minimieren, wurde die DADB-Datenquelle gewählt, da hier Gesamtbeobachtungszeiträume von bis zu zehn Jahren (2013 – 2022) möglich sind. Dieser Selektionsschritt kann aber andererseits auch zu einer Überschätzung führen, da eine Biopsie stets herangezogen wird, auch wenn sie weit vor der letzten Diagnose zurücklag. Somit ist möglich, dass kein direkter Zusammenhang zwischen der Biopsie und der Diagnose besteht.

Tabelle 3-17: OPS-Codes für Biopsie

OPS-Code	Beschreibung
1-460.y	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Geschlechtsorganen - Transurethrale Biopsie an Harnorganen und Prostata - N.n.bez.
1-460.x	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Geschlechtsorganen - Transurethrale Biopsie an Harnorganen und Prostata - Sonstige
1-465.y	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen - Perkutane Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen mit Steuerung durch bildgebende Verfahren - N.n.bez.
1-463.0	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen - Perkutane (Nadel-) Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen - Niere
1-463.x	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen - Perkutane (Nadel-) Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen - Sonstige
1-463.y	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen - Perkutane (Nadel-) Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen - N.n.bez.
1-465.x	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen - Perkutane Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen mit Steuerung durch bildgebende Verfahren - Sonstige
1-465.0	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen - Perkutane Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen mit Steuerung durch bildgebende Verfahren - Niere
1-560.0	Biopsie an Harnwegen und männlichen Geschlechtsorganen durch Inzision - Biopsie an Niere und perirenalem Gewebe durch Inzision - Niere
1-846.0	Diagnostische perkutane Punktion von Harnorganen - Niere
1-846.x	Diagnostische perkutane Punktion von Harnorganen - Sonstige
1-846.y	Diagnostische perkutane Punktion von Harnorganen – N.n.bez.
N.n.bez.: Nicht näher bezeichnet, OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel	
Quelle: Analyseprotokoll (67)	

Z5) Herleitung der Anzahl an Patienten mit C3G

Im 5. Selektionsschritt wurden für die Analysepopulationen 1 und 2 auf Basis von Literaturquellen die Populationsgröße der C3G rechnerisch ermittelt. Für den Anteil der Patienten mit C3G an allen Patienten mit MPGN konnten keine deutschen Angaben identifiziert werden. Aus

dem britischen RaDaR Register (Registry of Rare Kidney Diseases) liegen Daten für die Verteilung zum Zeitpunkt der Diagnose vor (77). Das Verhältnis lag bei 135 C3G-Patienten zu 152 IC-MPGN Patienten. Daraus kann der Anteil der C3G-Patienten an allen MPGN-Patienten berechnet werden:

$$\frac{135}{135+152} = \underline{\underline{47,04\%}}$$

Für den Anteil der Patienten mit DDD an allen Patienten mit C3G konnten Daten für Deutschland aus einem Marktforschungsbericht identifiziert werden, der Novartis intern vorliegt (78). Gemäß den Angaben von 29 deutschen Nephrologen, die C3G-Patienten behandeln, liegt bei 27 % ihrer C3G-Patienten eine DDD vor. Der Hochrechnungsfaktor von der Anzahl der DDD-Patienten auf die Anzahl der C3G-Patienten beträgt somit:

$$\frac{1}{27\%} = \underline{\underline{3,70}}$$

3.2.4.2 Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse

3.2.4.2.1 Analysepopulation 1: MPGN-Population

Z1) Aufgreifen von Patienten mittels ICD-10-GM-Codes

In Tabelle 3-18 sind die Ergebnisse zur Anzahl der erwachsenen Patienten mit einem ICD-10-GM-Code für eine MPGN dargestellt.

Tabelle 3-18: Erwachsene Patienten mit MPGN im Jahr 2022

Bezugspopulation	N	Anzahl der Patienten mit MPGN	Anteil der Patienten mit MPGN (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	107	4,56
GKV	62.568.588	2.874	4,59
Deutschland	70.107.122	3.237	4,62

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, MPGN: Membranproliferative Glomerulonephritis
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Für das Jahr 2022 wurden in der DADB 107 (4,56/100.000) erwachsene Versicherte als MPGN-Patienten aufgegriffen. Hochgerechnet auf die Population der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus 2.874 (4,59/100.000) bzw. 3.237 (4,62/100.000) MPGN-Patienten. Die Hochrechnung der Anzahl aus der DADB auf die Anzahl in der GKV und der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte alters- und geschlechtsadjustiert. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Z2) Ausschluss von Patienten mit Dialyse

Tabelle 3-19: Nicht dialysepflichtige erwachsene Patienten mit MPGN im Jahr 2022

Bezugspopulation	N	Anzahl der nicht dialysepflichtigen Patienten mit MPGN	Anteil der nicht dialysepflichtigen Patienten mit MPGN (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	67	2,85
GKV	62.568.588	1.849	2,96
Deutschland	70.107.122	2.061	2,94

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, MPGN: Membranproliferative Glomerulonephritis
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Für das Jahr 2022 wurden in der DADB 67 (2,85/100.000) nicht dialysepflichtige erwachsene Versicherte als MPGN-Patienten aufgegriffen. Hochgerechnet auf die Population der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus entsprechend 1.849 (2,96/100.000) bzw. 2.061 (2,94/100.000) Patienten. Die Hochrechnung der Anzahl aus der DADB auf die Anzahl in der GKV und der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte alters- und geschlechtsadjustiert. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Z3) Einschluss von Patienten mit medikamentöser Behandlung

Tabelle 3-20: Nicht dialysepflichtige, behandelte erwachsene Patienten mit MPGN im Jahr 2022

Bezugspopulation	N	Anzahl der nicht dialysepflichtigen, behandelten Patienten mit MPGN	Anteil der nicht dialysepflichtigen, behandelten Patienten mit MPGN (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	64	2,73
GKV	62.568.588	1.774	2,83
Deutschland	70.107.122	1.975	2,82

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, MPGN: Membranproliferative Glomerulonephritis
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Für das Jahr 2022 wurden in der DADB 64 (2,73/100.000) nicht dialysepflichtige MPGN-Patienten identifiziert, welche mindestens eine Verordnung einer medikamentösen Behandlung gemäß Tabelle 3-16 erhalten haben. Hochgerechnet auf die Population der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus entsprechend 1.774 (2,83/100.000) bzw. 1.975 (2,82/100.000) Patienten. Die Hochrechnung der Prävalenz aus der DADB auf die Prävalenz in

der GKV und der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte alters- und geschlechtsadjustiert. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Z4) Einschluss von Patienten mit Biopsie

Tabelle 3-21: Nicht dialysepflichtige, behandelte erwachsene Patienten mit MPGN und vorheriger Biopsie im Jahr 2022

Bezugspopulation	N	Anzahl der nicht dialysepflichtigen, behandelten Patienten mit MPGN und vorheriger Biopsie	Anteil der nicht dialysepflichtigen, behandelten Patienten mit MPGN und vorheriger Biopsie (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	29	1,24
GKV	62.568.588	785	1,25
Deutschland	70.107.122	870	1,24

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, MPGN: Membranoproliferative Glomerulonephritis
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Für das Jahr 2022 wurden in der DADB 29 (1,24/100.000) MPGN-Patienten identifiziert, welche die beiden vorherigen Selektionskriterien (ICD-10-GM-Codes, Therapie) erfüllten und zusätzlich eine Biopsie im Gesamtbeobachtungszeitraum vor der MPGN-Diagnose aufwiesen. Hochgerechnet auf die Population der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus entsprechend 785 (1,25/100.000) bzw. 870 (1,24/100.000) Patienten. Die Hochrechnung der Prävalenz aus der DADB auf die Prävalenz in der GKV und der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte alters- und geschlechtsadjustiert. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Z5) Herleitung der Anzahl an Patienten mit C3G in der Zielpopulation

Für den 5. Selektionsschritt wurden die Patientenzahlen aus Tabelle 3-21 mit dem bereits zuvor beschriebenen Anteil von C3G-Patienten in der MPGN-Population (47,04 %) basierend auf dem RaDaR-Register multipliziert (siehe Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2022 (MPGN-Ansatz)

Bezugspopulation	N	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	Anteil der Patienten in der Zielpopulation (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	$29 \times 47,04 \% = 14$	0,58
GKV	62.568.588	$785 \times 47,04 \% = 369$	0,59
Deutschland	70.107.122	$870 \times 47,04 \% = 409$	0,58

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, MPGN: Membranoproliferative Glomerulonephritis
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Für das Jahr 2022 ergeben sich somit 14 (0,58/100.000) C3G-Patienten in der Zielpopulation gemäß dem MPGN-Ansatz. Hochgerechnet auf die Population der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung entspricht dies 369 (0,59/100.000) bzw. 409 (0,58/100.000) C3G-Patienten.

3.2.4.2.2 Analysepopulation 2: DDD-Population

Z1) Aufgreifen von Patienten mittels ICD-10-GM-Codes

Tabelle 3-23: Erwachsene Patienten mit DDD im Jahr 2022

Bezugspopulation	N	Anzahl der Patienten mit DDD	Approximierte Anzahl der Patienten mit DDD	Anteil der Patienten mit DDD (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	< 5	3	$3/2.347.308 = 0,13$
GKV	62.568.588	-	$0,13/100.000 \times 62.568.588 = 80$	0,13
Deutschland	70.107.122	-	$0,13/100.000 \times 70.107.122 = 90$	0,13

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, DDD: Dense deposit disease, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Die Anzahl an Patienten mit DDD in der DADB beträgt < 5 und nicht 0 – also mindestens 1 und höchstens 4 – Patienten, sowohl insgesamt als auch getrennt nach den Altersgruppen Erwachsene und Kinder. Da keine konkrete Anzahl an erwachsenen Patienten verfügbar war, wurde näherungsweise angenommen, dass insgesamt 4 Patienten (3 Erwachsene, 1 Jugendlicher) mit DDD in der DADB vorlagen, was einem Anteil von 0,13/100.000 erwachsenen Personen entspricht. Diese Annahme liegt nächstmöglich an der Verteilung aus einigen der früheren Analysejahre (5 Erwachsene, keine Jugendlichen). Der Anteil von 0,13/100.000 wurde auf die Population in der GKV und in Deutschland angewendet, um die Zahl der Patienten mit DDD zu errechnen. Gemäß dieser Approximation ergeben sich 80 (0,13/100.000) und 90 (0,13/100.000) erwachsene Patienten mit DDD in der GKV bzw. in Deutschland. Da anstelle von 3 erwachsenen Patienten auch 1 – 2 Patienten in der DADB eine DDD aufweisen könnten, liegt möglicherweise eine Überschätzung der Patientenzahl vor.

Z2) Ausschluss von Patienten mit Dialyse

Tabelle 3-24: Nicht dialysepflichtige erwachsene Patienten mit DDD im Jahr 2022

Bezugspopulation	N	Approximierte Anzahl der nicht dialysepflichtigen Patienten mit DDD	Anteil der nicht dialysepflichtigen Patienten mit DDD (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	$3 \times 61,47 \% = 2$	0,08
GKV	62.568.588	$80 \times 63,27 \% = 51$	0,08
Deutschland	70.107.122	$90 \times 62,60 \% = 56$	0,08

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, DDD: Dense deposit disease, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Da der Stichprobenumfang in der DADB für den DDD-Ansatz zu gering war, wurde für die Anteile an Patienten ohne Dialyse näherungsweise auf die Anteile aus dem MPGN-Ansatz zurückgegriffen.

Gemäß dieser Annäherung hatten in der DADB im Jahr 2022 2 (0,08/100.000) Patienten eine DDD und waren nicht dialysepflichtig. In der GKV und in Deutschland entspricht dies 51 (0,08/100.000) bzw. 56 (0,08/100.000) nicht dialysepflichtigen DDD-Patienten.

Z3) Einschluss von Patienten mit medikamentöser Behandlung

Tabelle 3-25: Nicht dialysepflichtige, behandelte erwachsene Patienten mit DDD im Jahr 2022

Bezugspopulation	N	Approximierte Anzahl der nicht dialysepflichtigen, behandelten Patienten mit DDD	Anteil der nicht dialysepflichtigen, behandelten Patienten mit DDD (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	$2 \times 95,52 \% = 2$	0,08
GKV	62.568.588	$51 \times 95,93 \% = 49$	0,08
Deutschland	70.107.122	$56 \times 95,83 \% = 54$	0,08

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, DDD: Dense deposit disease, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Wie schon beim vorherigen Schritt wurde auch für die Anteile an Patienten mit medikamentöser Behandlung näherungsweise auf die Anteile aus dem MPGN-Ansatz zurückgegriffen.

Gemäß dieser Annäherung hatten in der DADB im Jahr 2022 2 (0,08/100.000) Patienten eine DDD, waren nicht dialysepflichtig und erhielten mindestens eine Verordnung einer medikamentösen Behandlung gemäß Tabelle 3-16. In der GKV und in Deutschland entspricht dies

49 (0,08/100.000) bzw. 54 (0,08/100.000) nicht dialysepflichtigen DDD-Patienten mit medikamentöser Behandlung.

Z4) Einschluss von Patienten mit Biopsie

Tabelle 3-26: Nicht dialysepflichtige, behandelte erwachsene Patienten mit DDD und vorheriger Biopsie im Jahr 2022

Bezugspopulation	N	Approximierte Anzahl der nicht dialysepflichtigen, behandelten Patienten mit DDD	Anteil der nicht dialysepflichtigen, behandelten Patienten mit DDD (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	$2 \times 45,31 \% = 1$	0,03
GKV	62.568.588	$49 \times 44,26 \% = 21$	0,03
Deutschland	70.107.122	$54 \times 44,02 \% = 24$	0,03

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, DDD: Dense deposit disease, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Wie schon bei den vorherigen Schritten wurde auch für die Anteile an Patienten mit Biopsie näherungsweise auf die Anteile aus dem MPGN-Ansatz zurückgegriffen.

Gemäß dieser Annäherung hatte in der DADB im Jahr 2022 1 (0,03/100.000) Patient eine DDD, war nicht dialysepflichtig, erhielt eine medikamentöse Behandlung und wies eine Biopsie im Gesamtbeobachtungszeitraum auf. In der GKV und in Deutschland entspricht dies 21 (0,03/100.000) bzw. 24 (0,03/100.000) nicht dialysepflichtigen DDD-Patienten mit medikamentöser Behandlung und vorheriger Biopsie.

Z5) Herleitung der Anzahl an Patienten mit C3G in der Zielpopulation

Für den 5. Selektionsschritt wurden die Patientenzahlen aus Tabelle 3-26 mit dem bereits zuvor beschriebenen Hochrechnungsfaktor von 3,70 multipliziert, um die Anzahl der DDD-Patienten auf die Anzahl der C3G-Patienten hochzurechnen (siehe Tabelle 3-27).

Tabelle 3-27: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2022 (DDD-Ansatz)

Bezugspopulation	N	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	Anteil der Patienten in der Zielpopulation (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	$1 \times 3,70 = 3$	0,13
GKV	62.568.588	$21 \times 3,70 = 80$	0,13
Deutschland	70.107.122	$24 \times 3,70 = 88$	0,13

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, DDD: Dense deposit disease, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Für das Jahr 2022 ergeben sich somit in der DADB 3 (0,13/100.000) C3G-Patienten in der Zielpopulation gemäß dem DDD-Ansatz. Hochgerechnet auf die Population der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung entspricht dies 80 (0,13/100.000) bzw. 88 (0,13/100.000) C3G-Patienten.

3.2.4.2.3 Analysepopulation 3: Komplementinhibitor-Population

Z1) Aufgreifen von Patienten mittels ICD-10-GM-Codes

Tabelle 3-28: Erwachsene Patienten mit Glomerulonephritis im Jahr 2022

Bezugspopulation	N	Anzahl der Patienten mit GN	Anteil der Patienten mit GN (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	4.044	172,28
GKV	62.568.588	107.942	172,52
Deutschland	70.107.122	122.465	174,68

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GN: Glomerulonephritis, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Für das Jahr 2022 wurden in der DADB 4.044 (172,28/100.000) erwachsene Versicherte als GN-Patienten aufgegriffen. Hochgerechnet auf die Population der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus 107.942 (172,52/100.000) bzw. 122.465 (174,68/100.000) GN-Patienten. Die Hochrechnung der Anzahl aus der DADB auf die Anzahl in der GKV und der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte alters- und geschlechtsadjustiert. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Z2) Ausschluss von Patienten mit Dialyse

Tabelle 3-29: Nicht dialysepflichtige erwachsene Patienten mit GN im Jahr 2022

Bezugspopulation	N	Anzahl der nicht dialysepflichtigen Patienten mit GN	Anteil der nicht dialysepflichtigen Patienten mit GN (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	3.268	139,22
GKV	62.568.588	87.490	139,83
Deutschland	70.107.122	99.035	141,26

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GN: Glomerulonephritis, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Für das Jahr 2022 wurden in der DADB 3.268 (139,22/100.000) nicht dialysepflichtige erwachsene Versicherte als GN-Patienten aufgegriffen. Hochgerechnet auf die Population der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus entsprechend 87.490 (139,83/100.000) bzw. 99.035 (141,26 /100.000) Patienten. Die Hochrechnung der Anzahl aus der DADB auf die Anzahl in der GKV und der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte alters- und geschlechtsadjustiert. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Z3) Einschluss von Patienten mit Komplementinhibitor-Behandlung

Tabelle 3-30: Nicht dialysepflichtige, Komplementinhibitor-behandelte erwachsene Patienten mit GN im Jahr 2022

Bezugspopulation	N	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	Anteil der Patienten in der Zielpopulation (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	7	0,30
GKV	62.568.588	182	0,29
Deutschland	70.107.122	209	0,30

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GN: Glomerulonephritis, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Für das Jahr 2022 wurden in der DADB 7 (0,30/100.000) nicht dialysepflichtige GN-Patienten identifiziert, welche mindestens eine Verordnung einer Komplementinhibitor-Behandlung gemäß Tabelle 3-16 (Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan, Avacopan) erhalten haben. Hochgerechnet auf die Population der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus entsprechend 182 (0,29/100.000) bzw. 209 (0,30/100.000) Patienten. Die Hochrechnung der Anzahl aus der DADB auf die Anzahl in der GKV und der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte alters- und geschlechtsadjustiert. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Z4) Einschluss von Patienten mit Biopsie

Tabelle 3-31: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2022 (Komplementinhibitor-Ansatz)

Bezugspopulation	N	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	Anteil der Patienten in der Zielpopulation (pro 100.000 Personen)
DADB	2.347.308	5	0,21
GKV	62.568.588	136	0,22
Deutschland	70.107.122	157	0,22

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GN: Glomerulonephritis, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Für das Jahr 2022 wurden in der DADB 5 (0,21/100.000) GN-Patienten identifiziert, welche die beiden vorherigen Selektionskriterien (ICD-10-GM-Codes, Therapie) erfüllten und zusätzlich eine Biopsie im Gesamtbeobachtungszeitraum vor der GN-Diagnose aufwiesen. Hochgerechnet auf die Population der GKV und die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus entsprechend 136 (0,22/100.000) bzw. 157 (0,22/100.000) Patienten. Die Hochrechnung der Anzahl aus der DADB auf die Anzahl in der GKV und der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte alters- und geschlechtsadjustiert. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Im Gegensatz zum MPGN- und DDD-Ansatz wurde beim Komplementinhibitor-Ansatz kein weiterer Selektionsschritt angewendet, um die Anzahl an C3G-Patienten in der Zielpopulation abzuleiten. Die Zahlen aus Tabelle 3-31 entsprechen der Anzahl an C3G-Patienten in der Zielpopulation von Iptacopan auf Grundlage des Komplementinhibitor-Ansatzes. Zwar kann hier eine Überschätzung vorliegen, da insbesondere auch die IgA-Nephropathie und die IC-MPGN mit Komplementinhibitoren behandelt werden könnten. Andererseits könnte auch eine Unterschätzung vorliegen, da der Off-Label-Einsatz von Komplementinhibitoren bei Patienten mit C3G limitiert sein könnte.

3.2.4.2.4 Zusammenfassung der drei Analysepopulationen

In Tabelle 3-32 sind die Ergebnisse zur Anzahl der C3G-Patienten in der Zielpopulation basierend auf den drei Ansätzen (MPGN-, DDD-, Komplementinhibitor-Ansatz) zusammengefasst für das Jahr 2022 dargestellt.

Tabelle 3-32: Zusammenfassung der Anzahl an C3G-Patienten in der Zielpopulation aus den drei Ansätzen

Analysepopulation	Bezugspopulation	N	Anzahl der Patienten mit C3G	Anteil der Patienten mit C3G (pro 100.000 Personen)
MPGN-Population	DADB	2.347.308	14	0,58
	GKV	62.568.588	369	0,59
	Deutschland	70.107.122	409	0,58
DDD-Population	DADB	2.347.308	3	0,13
	GKV	62.568.588	80	0,13
	Deutschland	70.107.122	88	0,13
Komplementinhibitor-Population	DADB	2.347.308	5	0,21
	GKV	62.568.588	136	0,22
	Deutschland	70.107.122	157	0,22

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, C3G: C3-Glomerulopathie, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, DDD: dense deposit disease, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, MPGN: membranoproliferative Glomerulonephritis

Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der GKV umfasst gemäß MPGN-Ansatz 369 (0,59/100.000), gemäß DDD-Ansatz 80 (0,13/100.000) und gemäß Komplementinhibitor-Ansatz 136 (0,22/100.000) Patienten. Hieraus ergibt sich ein arithmetischer Mittelwert von 195 Patienten mit C3G in der GKV und eine zugehörige Spanne von 80 – 369 Patienten (siehe Tabelle 3-33). Die Hochrechnung der Prävalenz aus der DADB auf die Prävalenz in der GKV und der deutschen Bevölkerung erfolgte alters- und geschlechtsadjustiert. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

Tabelle 3-33: Geschätzte Anzahl der C3G-Patienten aus den drei Ansätzen mit Unsicherheit

Bezugspopulation	Anzahl C3G-Patienten in der Zielpopulation			
	DDD-Ansatz (Untergrenze)	Komplementinhi- bitor-Ansatz	MPGN-Ansatz (Obergrenze)	Mittelwert
DADB	3	5	14	$\frac{3+5+14}{3} = 7$
GKV	80	136	369	$\frac{80+136+369}{3} = 195$
Deutschland	88	157	409	$\frac{88+157+409}{3} = 218$

C3G: C3-Glomerulopathie, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, DDD: dense deposit disease, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, MPGN: membranproliferative Glomerulonephritis
 Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um abschätzen zu können, wie sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre verändern könnte, wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auch für die Jahre 2018 – 2021 hergeleitet. Diese Herleitung erfolgte analog zur Herleitung für das Jahr 2022.

In Tabelle 3-34 ist die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2018 – 2022 jeweils als Mittelwert der Analysepopulationen inklusive Spanne dargestellt.

Tabelle 3-34: Anzahl der C3G-Patienten in der Zielpopulation der GKV im Zeitraum 2018 – 2022

Jahr	N	Mittelwert und Spanne der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation	Mittelwert und Spanne des Anteils der Patienten in der Zielpopulation (pro 100.000 Personen)
2018	61.714.538	242 [121 – 363]	0,39 [0,20 – 0,59]
2019	61.784.976	240 [121 – 359]	0,39 [0,20 – 0,58]
2020	61.942.578	231 [123 – 340]	0,37 [0,20 – 0,55]
2021	61.998.032	264 [107 – 421]	0,43 [0,17 – 0,68]
2022	62.568.588	195 [80 – 369]	0,31 [0,13 – 0,59]

N: Anzahl der Personen in der Bezugspopulation, C3G: C3-Glomerulopathie, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Es ist ersichtlich, dass die Mittelwerte der Anteile an Patienten in der Zielpopulation von 2018 – 2022 auf einem konstanten Niveau zwischen 0,31 und 0,43 pro 100.000 Personen lagen. Ein Trend in Richtung steigender oder fallender Patientenzahlen ist nicht erkennbar. Aus diesem Grund wurde für die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation im aktuellen Jahr 2025 der Mittelwert der Anteile aus den Jahren 2018 – 2022 herangezogen und mit der Anzahl an erwachsenen GKV-Mitgliedern multipliziert. Da die GKV-Mitgliedstatistiken zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers für das Jahr 2025 noch nicht vorlagen, wurde näherungsweise das Verhältnis der GKV-Mitglieder zur deutschen Gesamtbevölkerung auf die vorausberechnete Anzahl der Erwachsenen in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2025 gemäß statistischem Bundesamt (Destatis) angewendet. Für die darauffolgenden Jahre bis zum Jahr 2030 wurde analog vorgegangen.

- Der Mittelwert der Anteile der C3G-Patienten in der Zielpopulation der GKV aus den Jahren 2018 – 2022 wurde als arithmetischer Mittelwert wie folgt berechnet:

$$\frac{(0,39+0,39+0,37+0,43+0,31) \text{ pro } 100.000}{5} = 0,38 \text{ pro } 100.000$$

- Für die Unter- und Obergrenze wurde analog vorgegangen. Es ergibt sich somit eine Spanne von 0,18 – 0,60 C3G-Patienten pro 100.000 Personen.
- Im Jahr 2023 waren von 84.669.326 Personen in Deutschland 74.306.553 gesetzlich versichert (79, 80). Dadurch ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,76 %.
- Die Anzahl an erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2025 wurde wie folgt basierend auf der vorausgerechneten Anzahl an Erwachsenen in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2025 gemäß der 15. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (BEV-Variante 02¹) berechnet (81):

$$87,76 \% \times 70.200.500 = 61.608.583$$

- Die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation der GKV ergibt sich durch Multiplikation des Anteils der Patienten in der Zielpopulation mit der Bezugspopulation wie folgt (beispielhaft für den Mittelwert an Patienten aus dem Jahr 2025; für die Unter- und Obergrenze und die Folgejahre wurde analog vorgegangen):

$$\frac{0,38}{100.000} \times 61.608.583 = 233^2$$

- Die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in Deutschland ergibt sich ebenfalls durch Multiplikation des Anteils der Patienten in der Zielpopulation mit der Bezugspopulation wie folgt (beispielhaft für den Mittelwert an Patienten aus dem Jahr 2025; für die Unter- und Obergrenze und die Folgejahre wurde analog vorgegangen):

$$\frac{0,38}{100.000} \times 70.200.500 = 266^2$$

In Tabelle 3-35 und Tabelle 3-37 sind die Patientenzahlen für die Jahre 2025 – 2030 dargestellt, welche sich hieraus für die GKV bzw. die deutsche Bevölkerung ergeben.

¹ Unter der Annahme, dass Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo sich moderat entwickeln.

² Die Berechnungen für dieses Modul 3 beruhen auf ungerundeten Werten und können in der referenzierten Excel-Datei nachvollzogen werden. Bei der Multiplikation mit dem gerundeten Anteil von 0,38/100.000 würde sich ein anderer Wert ergeben.

Tabelle 3-35: Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2025 – 2030

Jahr	N	Mittelwert und Spanne der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation	Mittelwert und Spanne des Anteils der Patienten in der Zielpopulation (pro 100.000 Personen)
2025	61.608.583	233 [110 – 368]	0,38 [0,18 – 0,60]
2026	61.660.449	233 [110 – 369]	0,38 [0,18 – 0,60]
2027	61.685.110	233 [110 – 369]	0,38 [0,18 – 0,60]
2028	61.708.981	234 [110 – 369]	0,38 [0,18 – 0,60]
2029	61.708.806	234 [110 – 369]	0,38 [0,18 – 0,60]
2030	61.715.300	234 [110 – 369]	0,38 [0,18 – 0,60]

N: Prognostizierte Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Tabelle 3-36: Entwicklung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland für die Jahre 2025 – 2030

Jahr	N	Mittelwert und Spanne der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation	Mittelwert und Spanne des Anteils der Patienten in der Zielpopulation (pro 100.000 Personen)
2025	70.200.500	266 [125 – 420]	0,38 [0,18 – 0,60]
2026	70.259.600	266 [125 – 420]	0,38 [0,18 – 0,60]
2027	70.287.700	266 [125 – 420]	0,38 [0,18 – 0,60]
2028	70.314.900	266 [125 – 420]	0,38 [0,18 – 0,60]
2029	70.314.700	266 [125 – 420]	0,38 [0,18 – 0,60]
2030	70.322.100	266 [125 – 420]	0,38 [0,18 – 0,60]

N: Prognostizierte Anzahl der Erwachsenen in Deutschland
Quelle: Excel-Datei mit den Ergebnissen zur GKV-Routinedatenanalyse (68) sowie darauf basierende Berechnungen (69).

Die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation der GKV bzw. der Zielpopulation in Deutschland beträgt somit 233 [110 – 368] bzw. 266 [125 – 420] C3G-Patienten für das Jahr 2025 und es ist zu erwarten, dass die Anzahl für die folgenden fünf Jahre bis zum Jahr 2030 konstant bleibt.

Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zu Angaben aus früheren Beschlüssen

Es gibt noch keine Beschlüsse des G-BA zu anderen Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, da Iptacopan das erste Arzneimittel ist, welches zur Behandlung der C3G zugelassen wurde. Eine Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zu Angaben aus früheren Beschlüssen des G-BA ist daher nicht möglich.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-37 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-37: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Iptacopan	Erwachsene Patienten mit C3G	Nicht quantifizierbar	233 [110 – 368]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-37 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Größe der Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der ermittelten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus Tabelle 3-12. Für diese Population besteht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (siehe Modul 4 C). Die Herleitung der Patientenzahlen wurde bereits in Abschnitt 0 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung der Erkrankung wurden relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten in der Datenbank PubMed identifiziert. Außerdem wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet.

Die Information der Abschnitte 3.2.3, 0 und 3.2.5 basierte vorwiegend auf einer GKV-Routinedatenanalyse (67, 68). Diese wurde in Übereinstimmung mit der Leitlinie Guter Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) sowie des Standardized Reporting Of Secondary data Analyses (STROSA2) durchgeführt. Dies wurde detailliert und verbindlich im Analyseplan im Vorfeld der Untersuchung festgelegt (67). In Tabelle 8 des Analyseplans sind die Anforderungen nach GPS, ergänzt um STROSA2, einzeln gelistet und die zugehörigen Abschnitte im Analyseplan aufgeführt. Gemäß STROSA2 wurden die Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse in den Abschnitten 3.2.3, 0 und 3.2.5 systematisch berichtet und deren Limitation diskutiert. Des Weiteren wurden generelle Erwägungen zu Limitation, Repräsentativität und Generalisierbarkeit im Analyseplan dargelegt (67). Der Analyseplan wurde einmal angepasst. Die Änderungen umfassten überwiegend Klarstellungen, Vereinheitlichungen und kleinere Ergänzungen wie unter anderem:

- Einführung einer klareren Nomenklatur der Begriffe Grundpopulation, Berichtsjahr und Mindest- und Gesamtbeobachtungszeitraum.
- Vereinheitlichung der Analysen für alle analysierten Berichtsjahre, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit herzustellen.
- Klarstellung, dass die früheste Biopsie aus dem Gesamtbeobachtungszeitraum herangezogen wird.
- Ermittlung der Inzidenz auf Ebene eines frühen Selektionsschritts.
- Einfügen einer Tabellenvorlage für die Darstellung nach Geschlecht und Altersgruppen.
- Klarstellung, dass auch für die Inzidenz eine Alters- und Geschlechterverteilung ermittelt wird.
- Klarstellung der Aufgreifkriterien zur Vorbehandlung der Patienten.

Literaturangaben zur Inzidenz der C3G wurden zur Prüfung der externen Validität der GKV-Routinedatenanalyse herangezogen. Hierfür wurde in den Datenbanken Medline und Embase

sowie im Internet recherchiert. Die verwendeten Suchbegriffe waren: „Membranoproliferative glomerulonephritis“ als Schlagwort oder als Freitextbegriff inklusive Synonyme/Abkürzungen (DDD, C3G, MPGN). Diese wurden kombiniert mit entweder „epidemiology/incidence/prevalence“ (inkl. Synonyme) und einem der Begriffe „Germany“ oder „Europe“. Zeitlich wurde auf aktuelle Publikationen ab 2018 und sprachlich auf deutsche oder englische Treffer limitiert. In Ergänzung wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet. Die Treffer wurden hinsichtlich passender Studienpopulation und Land selektiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Heiderscheid AK, Hauer JJ, Smith RJH. C3 glomerulopathy: Understanding an ultra-rare complement-mediated renal disease. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2022;190(3):344-57.
2. Fakhouri F, Fremieux-Bacchi V, Noel LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(8):494-9.
3. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int*. 2013;84(6):1079-89.
4. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(3):129-43.
5. Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Caverio T, Praga M. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. *Nephron*. 2020;144(6):272-80.
6. Michels M, van de Kar N, van Kraaij SAW, Sarlea SA, Gracchi V, Engels F, et al. Different Aspects of Classical Pathway Overactivation in Patients With C3 Glomerulopathy and Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Front Immunol*. 2021;12:715704.
7. Schena FP, Esposito P, Rossini M. A Narrative Review on C3 Glomerulopathy: A Rare Renal Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2).
8. Hohenstein B, Amann K, Menne J. [Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy]. *Internist (Berl)*. 2019;60(5):458-67.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4s):S1-s276.
10. Lafayette RA, Pannagl K, Ndife BC, Smeets S, Murphy K, de Courcy J, et al. Signs and Symptoms at Diagnosis in Patients with C3 Glomerulopathy: Results from a Real-World Multi-Country Study: PUB302. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2023;34(11S).
11. Bolenz C, Schroppel B, Eisenhardt A, Schmitz-Drager BJ, Grimm MO. The Investigation of Hematuria. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(48):801-7.
12. Kang KK, Choi JR, Song JY, Han SW, Park SH, Yoo WS, et al. Clinical significance of subjective foamy urine. *Chonnam Med J*. 2012;48(3):164-8.
13. Dantas M, Barros Silva GE, Moysés-Neto M. Foamy urine in nephrotic syndrome. *Clinical Kidney Journal*. 2013;6(3):341-.

14. Lamba P, Nam KH, Contractor J, Kim A. Nephritic Syndrome. *Prim Care*. 2020;47(4):615-29.
15. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):46-53.
16. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, 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 Int*. 2018;93(4):977-85.
17. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(8):991-1008.
18. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int*. 2012;82(4):454-64.
19. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*. 2021;100(3):516-26.
20. Caravaca-Fontán F, Cavero T, Díaz-Encarnación M, Cabello V, Ariceta G, Quintana LF, et al. Clinical Profiles and Patterns of Kidney Disease Progression in C3 Glomerulopathy. *Kidney360*. 2023;4(5).
21. Duvall-Young J, MacDonald MK, McKechnie NM. Fundus changes in (type II) mesangiocapillary glomerulonephritis simulating drusen: a histopathological report. *British Journal of Ophthalmology*. 1989;73(4):297.
22. Savage J, Amos L, Ierino F, Mack HG, Symons RC, Hughes P, et al. Retinal disease in the C3 glomerulopathies and the risk of impaired vision. *Ophthalmic Genet*. 2016;37(4):369-76.
23. Corvillo F, Okrój M, Nozal P, Melgosa M, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M. Nephritic Factors: An Overview of Classification, Diagnostic Tools and Clinical Associations. *Frontiers in Immunology*. 2019;10.
24. Lu D-F, Moon M, Lanning LD, McCarthy AM, Smith RJH. Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease. *Pediatric Nephrology*. 2012;27(5):773-81.
25. National Kidney Foundation. *Kidney Failure*. 2023 [zuletzt aktualisiert am 05.09.2023; Zugriff am 26.08.2024]. Abrufbar unter: <https://www.kidney.org/kidney-topics/kidney-failure>.
26. Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties. *Kidney Int*. 2020;98(5):1135-48.
27. Merle NS, Church SE, Frémeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol*. 2015;6:262.
28. Donadelli R, Pulieri P, Piras R, Iatropoulos P, Valoti E, Benigni A, et al. Unraveling the Molecular Mechanisms Underlying Complement Dysregulation by Nephritic Factors in C3G and IC-MPGN. *Front Immunol*. 2018;9:2329.
29. Iatropoulos P, Noris M, Mele C, Piras R, Valoti E, Bresin E, et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. *Mol Immunol*. 2016;71:131-42.

30. Ahmad SB, Bomback AS. C3 Glomerulopathy: Pathogenesis and Treatment. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(2):104-10.
31. Weckmann G, Chenot JF, Stracke S. The Management of Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease in Primary Care. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(44):745-51.
32. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Versorgung von Patienten mit chronischer nicht dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis S3-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 053-048 DEGAM-Leitlinie Nr. 22. 2019.
33. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL). Interdisziplinäre S2k-Leitlinie - Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen - Langfassung. 1. Auflage. 2021.
34. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS, Appel GB, Herlitz LC, Barry Stokes M, et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int.* 2014;85(2):450-6.
35. Hou J, Ren KYM, Haas M. C3 Glomerulopathy: A Review with Emphasis on Ultrastructural Features. *Glomerular Dis.* 2022;2(3):107-20.
36. Cook HT. C3 glomerulopathy. *F1000Res.* 2017;6:248.
37. Hohenstein B. C3-Glomerulopathie und MPGN – aktuelle Klassifikationen. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145:232-9.
38. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation-an overview. *Semin Immunopathol.* 2018;40(1):49-64.
39. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International.* 2024;105(4):S117-S314.
40. Caravaca-Fontán F, Trujillo H, Alonso M, Díaz-Encarnación M, Cabello V, Ariceta G, et al. Validation of a Histologic Scoring Index for C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(5):684-95.e1.
41. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):84-92.
42. Welte T, Arnold F, Westermann L, Rottmann FA, Hug MJ, Neumann-Haefelin E, et al. Eculizumab as a treatment for C3 glomerulopathy: a single-center retrospective study. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):8.
43. NHS England, Specialised Commissioning Team. Clinical Commissioning Policy: Eculizumab for the treatment of recurrence of C3 glomerulopathy post-kidney transplant (all ages) - Reference: NHS England: 16054/P. 2017.
44. Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, Marasa M, Caliskan Y, Ozluk Y, et al. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(3):406-13.
45. Rabasco C, Caverio T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney International.* 2015;88(5):1153-60.
46. Vivarelli M, Emma F. Treatment of C3 glomerulopathy with complement blockers. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(4):472-7.
47. Ruggenti P, Daina E, Gennarini A, Carrara C, Gamba S, Noris M, et al. C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases.* 2019;74(2):224-38.

48. Panacea Biotech Germany GmbH. Fachinformation Mowel® 250 mg/500 mg Filmtabletten. Stand: März 2022. 2022.
49. Amgen Technology (Ireland) UC. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels BEKEMV® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2024. 2024.
50. Morath C, Zeier M. [KDIGO guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation] Kommentierte deutsche Übersetzung der Zusammenfassung. *Nephrologe*. 2022;17(1):44-50.
51. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, Fervenza FC, Nasr SH, Gandhi MJ, et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1110-7.
52. Angelo JR, Bell CS, Braun MC. Allograft failure in kidney transplant recipients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):291-9.
53. Salvadori M, Bertoni E. Complement related kidney diseases: Recurrence after transplantation. *World J Transplant*. 2016;6(4):632-45.
54. Andresdottir MB, Assmann KJ, Hoitsma AJ, Koene RA, Wetzels JF. Renal transplantation in patients with dense deposit disease: morphological characteristics of recurrent disease and clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(7):1723-31.
55. Braun MC, Stablein DM, Hamiwka LA, Bell L, Bartosh SM, Strife CF. Recurrence of Membranoproliferative Glomerulonephritis Type II in Renal Allografts: The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study Experience. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(7).
56. American Kidney Fund. Kidney failure (ESRD) - Symptoms, causes and treatment options. 2022 [zuletzt aktualisiert am 16.05.2022; Zugriff am 07.01.2025]. Abrufbar unter: <https://www.kidneyfund.org/all-about-kidneys/kidney-failure-symptoms-and-causes>.
57. Krishnan A, Teixeira-Pinto A, Lim WH, Howard K, Chapman JR, Castells A, et al. Health-Related Quality of Life in People Across the Spectrum of CKD. *Kidney Int Rep*. 2020;5(12):2264-74.
58. Lafayette R, Sidhu R, Proudfoot C, Pannagl K, Ndife B, Smeets S, et al. #2632 Quality of life and fatigue burden in individuals living with Complement 3 Glomerulopathy – a real-world study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024;39(Supplement_1):gfae069-1313-2632.
59. Tyagi N, Aasaithambi S, Chauhan J, George A, Zaour N. PUK33: Patient Insights for Complement 3 Glomerulopathy (C3G) Using Social Media Listening. *Value in Health*. 2019;22:S919.
60. Meuleman MS, Grunenwald A, Chauvet S. Complement C3-targeted therapy in C3 glomerulopathy, a prototype of complement-mediated kidney diseases. *Semin Immunol*. 2022;60:101634.
61. Schubart A, Flohr S, Junt T, Eder J. Low-molecular weight inhibitors of the alternative complement pathway. *Immunol Rev*. 2023;313(1):339-57.
62. Bomback AS, Kavanagh D, Vivarelli M, Meier M, Wang Y, Webb NJA, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition With Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy-Study Design of the APPEAR-C3G Trial. *Kidney Int Rep*. 2022;7(10):2150-9.
63. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, Sellner H, Ehara T, Adams CM, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(16):7926-31.

64. Wong E, Nester C, Cavero T, Karras A, Le Quintrec M, Lightstone L, et al. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2023;8(12):2754-64.
65. Novartis Europharm Limited. Fachinformation FABHALTA® 200 mg Hartkapseln. Stand: März 2025. 2025.
66. Novartis. Clinical Study Report (Interim CSR for adult data): A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy (CLNP023B12301). 2024.
67. Gesundheitsforen Leipzig GmbH, Novartis Pharma GmbH. Studienprotokoll zur GKV-Routinedatenanalyse. 2024.
68. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Ergebnisse zur GKV-Routinedatenanalyse (Excel-Datei). 2024.
69. Novartis Pharma GmbH. Berechnungen zu Abschnitt 3.2 des Moduls 3 für Iptacopan im Anwendungsgebiet C3G. Stand: 04.03.2025. 2025.
70. Seyed-Abbaszadeh P, Oh J, Koll C, Wahler S. PRO58 Hospitalization Frequency of Membranoproliferative Glomerulonephritis in Germany. *Value in Health.* 2020;23:S700.
71. Zink CM, Ernst S, Riehl J, Helmchen U, Gröne H-J, Floege J, et al. Trends of renal diseases in Germany: review of a regional renal biopsy database from 1990 to 2013. *Clinical Kidney Journal.* 2019;12(6):795-800.
72. Heaf JG, Sørensen SS, Hansen A. Increased incidence and improved prognosis of glomerulonephritis: a national 30-year study. *Clinical Kidney Journal.* 2021;14(6):1594-602.
73. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, Melton LJ, III, Bergstralh EJ, Rohlinger A, et al. Changing Incidence of Glomerular Disease in Olmsted County, Minnesota: A 30-Year Renal Biopsy Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2006;1(3).
74. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Kincaid-Smith PS, et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2001;16(7):1364-7.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-209 Iptacopan zur Behandlung der C3-Glomerulopathie (C3G). 2024.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-188 LNP023 zur Behandlung der C3-Glomerulopathie. 2020.
77. Downward L, Wong K, Proudfoot C, Webb N, Wong EK, Gale DP. Patient Characteristics and Renal Outcomes of C3 Glomerulopathy (C3G) and Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN) in the UK: A Retrospective Analysis of 287 Patients in the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR): TH-PO645. *Journal of the American Society of Nephrology* 2023.
78. Spherix Global Insights US Inc. Market Dynamix: Complement 3 Glomerulopathy (C3G) (EU5). 2022.
79. Bundesministerium für Gesundheit. Tabelle (gestaltbar): GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige am 1.7. 2025 [Zugriff am 04.03.2025]. Abrufbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/lisgbe.indikatoren_set_dim_values.
80. Statistisches Bundesamt (Destatis). GENESIS-Online - Die Datenbank des Statistischen Bundesamtes: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. 2024 [Zugriff am 15.12.2024]. Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?>

81. Statistisches Bundesamt (Destatis). GENESIS-Online - Die Datenbank des Statistischen Bundesamtes: Bevölkerungsvorausrechnungen. 2024 [Zugriff am 15.12.2024]. Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?>

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-38 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-38: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Iptacopan (Fabhalta®)	Erwachsene Patienten mit C3G	Kontinuierlich: 200 mg 2 × täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend					
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-38 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 0 beschriebene Zielpopulation.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-38 stammen aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (1). Die empfohlene Dosis Iptacopan beträgt 200 mg, die zweimal täglich oral eingenommen wird. C3G ist eine Erkrankung, die eine langfristige Behandlung erfordert. Gemäß Fachinformation ist ein Absetzen von Iptacopan nicht empfohlen, außer bei entsprechend klinischer Indikation (1). Die Verabreichung von Iptacopan ist zeitlich nicht begrenzt, sodass keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.

Bei der Ermittlung der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wird jeweils von einer Jahresdauer von 365 Tagen ausgegangen (Schaltjahre bleiben unberücksichtigt).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die

zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-39: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Iptacopan (Fabhalta®)	Erwachsene Patienten mit C3G	365	200 mg	146.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.				
C3G: C3-Glomerulopathie, mg: Milligramm Quelle: Excel-Datei mit der Berechnung zu den Jahrestherapiekosten (2)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-39 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Iptacopan wurde anhand der Behandlungstage pro Patient pro Jahr und dem Verbrauch pro Behandlungstag berechnet. Ausgehend von 365 Behandlungstagen und zweimal täglichen Gaben von 200 mg ergibt sich pro Patient ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 146.000 mg:

$$365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} \times 200 \text{ mg Verbrauch pro Gabe} \times 2 \text{ Gaben pro Tag} = 146.000 \text{ mg}$$

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-40 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben wer-

den. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nicht-medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-40: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Iptacopan (Fabhalta®) Packung mit 3 × 56 Hartkapseln à 200 mg	112.400,99 €	105.980,57 € [1,77 € ^a ; 6.418,65 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend.		
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm a: Rabatt der Apotheke nach §130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung. b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 %. Quelle: Excel-Datei mit der Berechnung zu den Jahrestherapiekosten (2)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-40 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Iptacopan

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden der Lauer-Taxe online (Stand: 15.04.2025) entnommen (3).

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung sowie den Herstellerabschlag in Höhe von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerabschlag für patentgeschützte Arzneimittel).

In Tabelle 3-40 wird die wirtschaftlichste Packungsgröße dargestellt. Eine Auflistung aller in Deutschland verfügbarer Packungen befinden sich in der Exceltabelle zur Kostenberechnung (2).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-41 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-41: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nicht zutreffend.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-41 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Unter Berücksichtigung der in der Fachinformation (1) gelisteten Therapien ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden könnten. Wie bei anderen Verfahren zuvor hat der G-BA die von den Herstellern ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (z. B. Impfungen) nicht angerechnet, weil er nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt (4, 5). Daher werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-42 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-42: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-42 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-43 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-41 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-42 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-43: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nicht zutreffend.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-44 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-44: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Iptacopan (Fabhalta®)	Erwachsene Patienten mit C3G	460.510,81 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	460.510,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend.					
GKV: gesetzliche Krankenversicherung					
Quelle: Excel-Datei mit der Berechnung zu den Jahrestherapiekosten (2)					

Die Jahrestherapiekosten von Iptacopan berechnen sich wie folgt:

$$\frac{\text{Kosten von Iptacopan (abzüglich Rabatte)}}{\text{Anzahl der Hartkapseln}} \times 2 \text{ Hartkapseln pro Tag} \times 356 \text{ Tage pro Jahr} =$$

$$= \frac{105.980,57 \text{ €}}{3 \times 56} \times 2 \times 356 = \underline{460.510,81 \text{ €}}$$

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Iptacopan wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit C3G in Kombination mit einem RAS-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist (1).

Versorgungssituation

Da es sich bei der C3G um eine sehr seltene Nierenerkrankung handelt, gibt es bisher weder zugelassene zielgerichtete Therapieoptionen zur Behandlung der C3G noch etablierte, optimale Behandlungsstrategien (6). Entsprechend des Expertengremiums der globalen Organisation KDIGO sollen supportive Maßnahmen zur Behandlung und Kontrolle der Symptome eingesetzt werden (6). Zu diesen Maßnahmen zählen generelle Änderungen des Lebensstils, wie beispielsweise Ernährungsumstellungen und Diäten. Zur Kontrolle des Blutdrucks und Behandlung der Proteinurie werden RAS-Inhibitoren (ACE-Hemmer und ARB oder alternative antihypertensive Wirkstoffe) verabreicht. Ödeme und Hyperlipidämie sollen mit Diuretika und Statinen behandelt werden (6).

Die beschriebenen supportiven Maßnahmen zur Symptomkontrolle sind zur Behandlung der C3G meist nicht alleinig ausreichend und werden durch krankheitsspezifische Therapien ergänzt (6). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer C3G, definiert als mäßige bis ausgeprägte Proliferation in der Biopsie und Proteinurie (> 2 g/Tag), befürwortet das Expertengremium den Einsatz von Immunsuppressiva. Dabei sollten die Patienten zunächst mit Mycophenolat Mofetil (MMF) und zusätzlich Glukokortikoiden (Prednison, Prednisolon) behandelt werden. Falls die Therapie fehlschlägt, sollte Eculizumab, ein C5-Konvertase-Inhibitor der terminalen Komplementaktivität, in Betracht gezogen werden (6).

Die Empfehlungen der KDIGO werden auch im Versorgungsalltag umgesetzt. Dies konnte durch eine Querschnittserhebung aus dem Adelphi C3G Disease Specific Programm bestätigt werden, welche insgesamt über 100 Nephrologen aus Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, dem Vereinigten Königreich, China, Japan und den USA einschloss (7, 8). Basierend auf den Daten der Querschnittserhebung wird die C3G-Therapie wie in Tabelle 3-45 angegeben im Versorgungsalltag umgesetzt. Die gelisteten Behandlungen wurden häufig zusätzlich zu RAS-Inhibitoren verabreicht (7, 8).

Tabelle 3-45: Verteilung der Therapieoptionen für C3G im Versorgungsalltag gemäß einer Erhebung aus dem Adelphi C3G Disease Specific Programme (7-9)

Behandlung	% der behandelten Patienten		
	Gesamt (n = 321)	EU5 (n = 161)	Deutschland (n = 24)
ACE-Hemmer und/oder ARB	70 %	72 %	67 %
ARB	37 %	29 %	13 %
ACE-Hemmer	36 %	47 %	58 %
Immunmodulatoren	78 %	78 %	92 %
Kortikosteroide	49 %	44 %	58 %
Nichtsteroidale Immunsuppressiva	35 %	40 %	42 %
MMF/ Mycophenolat-Natrium	27 %	34 %	29 %
Biologika	30 %	32 %	29 %
Eculizumab	17 %	22 %	17 %
Tabelle erstellt in Anlehnung an (7-9)			

In der Indikation C3G besteht nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf, da außer Iptacopan keine zielgerichteten Therapieoptionen zur Behandlung der C3G zugelassen sind. Die derzeit verwendeten Behandlungsmöglichkeiten stellen lediglich supportive Maßnahmen, unspezifische Immunsuppressiva oder Off-Label-Therapien mit geringer Evidenzlage dar.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Iptacopan beträgt gemäß Abschnitt 0 ca. 110 bis 368 Patienten. Mit Iptacopan wird erstmalig eine Therapie speziell für die C3G zugelassen, sodass keinerlei Erfahrungen aus der täglichen Praxis vorliegen. Daher können keine Aussagen zu möglichen Versorgungsanteilen gemacht werden. Es ist hierbei jedoch zu berücksichtigen, dass aufgrund von Patientenpräferenzen, Präferenzen des behandelnden Arztes, Kontraindikationen und Therapieabbrüchen ggf. nicht alle für eine Therapie mit Iptacopan infrage kommenden Patienten auch tatsächlich mit Iptacopan behandelt werden. Es ist daher davon auszugehen, dass die Anzahl der in der Realität behandelten Patienten mit Iptacopan kleiner ist als die oben angegebene Patientenzahl in der Zielpopulation.

Kontraindikationen

In der Fachinformation werden folgende Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Iptacopan angegeben (1):

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die aktuell nicht gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* geimpft sind, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der Behandlung mit Iptacopan

überwiegt das Risiko einer Infektion durch diese bekapselten Bakterien (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

- Patienten mit einer nicht abgeklungenen Infektion bei Behandlungsbeginn durch bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* Typ B.

Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Iptacopan erhalten werden. Daher ist aufgrund von Kontraindikationen keine Einschränkung der Versorgungsanteile zu erwarten.

Versorgungsbereich

Es ist davon auszugehen, dass eine Therapie mit Iptacopan überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Basierend auf den oben ausgeführten Überlegungen kann bezüglich des Versorgungsanteils von Iptacopan keine belastbare Abschätzung getroffen werden. Somit ist eine Quantifizierung nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Grundlage der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen war die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf Informationen, die der Lauer-Taxe entnommen wurden (Stand: 15.04.2025).

Die Angaben zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Iptacopan in der Zielpopulation beruhen auf Novartis-internen Annahmen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation FABHALTA® 200 mg Hartkapseln. Stand: März 2025. 2025.
2. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Iptacopan bei erwachsenen Patienten mit C3G (Stand: 15.04.2025). 2025.
3. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe® Online 4.0 (Stand: 15.04.2025). 2025 [Zugriff am 15.04.2025]. Abrufbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab vom 6. Februar 2020. 2020 [zuletzt aktualisiert am 06.02.2020; Zugriff am 15.12.2024]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6320/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten) vom 15. September 2022. 2022 [zuletzt aktualisiert am 15.09.2022; Zugriff am 15.12.2024]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8820/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_TrG.pdf.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4s):S1-s276.
7. Proudfoot C, Pannagl K, Ndife B, Smeets S, Murphy K, de Courcy J, et al. C3 Glomerulopathy Current Treatment Options and Real-world Management -Results from a Multi-Country Study. *American Society of Nephrology*2023.

8. Lafayette R, Pannagl K, Ndife B, Smeets S, Murphy K, de Courcy J, et al. C3 Glomerulopathy Current Treatment Options and Real-World Management: Results from a Multi-Country Study. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34(SA-PO916):984.
9. Adelphi Real World. Complement 3 Glomerulopathy (C3G) Disease Specific Programme (DSP) Report. Prepared for Novartis, 30th November 2023 [Folie 109]. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind der Fachinformation von Iptacopan (Fabhalta®) entnommen (Stand: März 2025) (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation von Iptacopan weist zur Behandlung von C3G keine besonderen Anforderungen auf.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Alle Ärzte, die beabsichtigen Iptacopan zu verschreiben, müssen sicherstellen, dass sie das Schulungsmaterial für Ärzte erhalten haben und damit vertraut sind. Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken der Iptacopan-Therapie mit den Patienten besprechen und ihnen das Informationspaket für Patienten aushändigen. Die Patienten sind anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer schwerwiegenden Infektion nach dem Absetzen der Behandlung bemerken.

Anforderungen and die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Die Dauer der Haltbarkeit von Iptacopan beträgt 3 Jahre.

Darreichungsform ist eine blassgelbe, undurchsichtige Hartkapsel der Größe 0 (21,2 bis 22,2 mm) mit „LNP200“ auf dem Unterteil und „NVR“ auf dem Oberteil, die weißes oder fast weißes bis schwach purpurrosa Pulver enthält. Jede Kapsel enthält Iptacopanhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 200 mg Iptacopan.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Iptacopan wird in PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen mit einer Aluminium-Deckfolie geliefert.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Behandlungsdauer, Dosierung und Art der Anwendung

Anforderungen vor Behandlungsbeginn

Die Anwendung von Komplementinhibitoren wie Iptacopan kann die Patienten für schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen durch bekapselte Bakterien prädisponieren. Zur Verminderung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten gegen bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae*, geimpft werden. Es wird empfohlen, Patienten gegen *Haemophilus influenzae* Typ B zu impfen, sofern ein Impfstoff verfügbar ist. Das medizinische Fachpersonal sollte sich an den örtlichen Impfempfehlungen orientieren.

Impfstoffe sollten mindestens 2 Wochen vor der Einnahme der ersten Dosis von Iptacopan verabreicht werden. Falls die Behandlung vor der Impfung eingeleitet werden muss, sollten die Patienten schnellstmöglich geimpft werden und bis dahin eine Antibiotikaprophylaxe erhalten, die bis 2 Wochen nach der Impfung verabreicht wird.

Falls nötig, können die Patienten in Übereinstimmung mit den örtlichen Impfempfehlungen eine Wiederholungsimpfung erhalten.

Das Risiko einer schwerwiegenden Infektion kann durch eine Impfung vermindert, jedoch nicht ausgeschlossen werden. Schwerwiegende Infektionen können schnell lebensbedrohlich werden oder tödlich verlaufen, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und behandelt werden. Die Patienten sind über die frühen Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden Infektion zu informieren und entsprechend zu überwachen. Bei Verdacht auf eine Infektion sollten die Patienten unverzüglich untersucht und behandelt werden. Während der Behandlung einer schwerwiegenden Infektion kann die Anwendung von Iptacopan nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.

Patienten mit C3G nach Nierentransplantation (rezidivierende C3G)

Die Diagnose einer rezidivierenden C3G sollte anhand der histologischen C3-Ablagerungen in den Glomeruli der transplantierten Niere gestellt werden. C3-Ablagerungen können bei einer routinemäßigen Biopsie nach der Transplantation nachgewiesen werden; andernfalls sollte eine Biopsie durchgeführt werden, wenn klinische Anzeichen auf eine rezidivierende C3G hinweisen. Es kann mit der Behandlung mit Iptacopan begonnen werden, bevor klinische Anzeichen wie eine Abnahme der eGFR oder ein Anstieg des Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnisses (UPCR) auftreten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Dieses Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg, die zweimal täglich oral eingenommen wird. Patienten sollten durch medizinisches Fachpersonal auf die Wichtigkeit der Einhaltung des Dosierungsschemas hingewiesen werden. Wenn eine oder mehrere Einnahmen ausgelassen wurden, sollte

der Patient angewiesen werden, so schnell wie möglich eine Dosis einzunehmen (auch wenn die nächste geplante Einnahme unmittelbar bevorsteht) und dann mit dem bekannten Dosierungsschema zur üblichen Zeit fortfahren.

Überdosierung

In klinischen Studien nahmen wenige Patienten bis zu 800 mg Iptacopan täglich ein und haben dies gut vertragen. Bei gesunden Freiwilligen betrug die höchste Dosis 1.200 mg, verabreicht als Einzeldosis, und diese wurde gut vertragen.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die aktuell nicht gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* geimpft sind, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der Behandlung mit Iptacopan überwiegt das Risiko einer Infektion durch diese bekapselten Bakterien.
- Patienten mit einer nicht abgeklungenen Infektion bei Behandlungsbeginn durch bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* Typ B.

Besondere Patientengruppen sowie kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] zwischen 60 und < 90 ml/min) oder mittelschwerer (eGFR zwischen 30 und < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Derzeit liegen keine Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflicht vor, so dass keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können.

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Iptacopan wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C). Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iptacopan bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

C3G-Patienten mit einer Proteinurie unter 1g/g

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Iptacopan bei Patienten mit nativer C3G vor, deren Proteinurie zu Beginn der Behandlung unter 1 g/g liegt.

Patienten mit C3G nach Nierentransplantation (rezidivierende C3G)

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Iptacopan bei Patienten mit rezidivierender C3G nach einer Transplantation in klinischen Studien vor.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Iptacopan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen zwischen dem 2- und 8-fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (MRHD).

Eine C3G in der Schwangerschaft kann mit negativen Auswirkungen für die Mutter, insbesondere einer Präeklampsie und Fehlgeburt, sowie mit negativen Auswirkungen für den Fetus, einschließlich Frühgeburt und niedrigem Geburtsgewicht, assoziiert sein.

Bei schwangeren Frauen oder Frauen, die planen, schwanger zu werden, darf, sofern notwendig, die Anwendung von Iptacopan nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Iptacopan in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf das gestillte Neugeborene/Kind oder auf die Milchbildung vor.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Iptacopan verzichtet werden soll/die Behandlung mit Iptacopan zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf die Fertilität beim Menschen vor. Die vorliegenden präklinischen Daten deuten nicht darauf hin, dass eine Behandlung mit Iptacopan Auswirkungen auf die Fertilität hat.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3 wurde nicht klinisch untersucht. Daher wird die gleichzeitige Anwendung wegen der Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen.

Bei Patienten mit C3G, die mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt werden, kann die Proteinurie unter Iptacopan nur geringfügig reduziert werden, was wahrscheinlich mit einer größeren Behandlungsresistenz von C3G bei diesen Patienten zusammenhängt.

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Iptacopan

Starke Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3

Obwohl die gleichzeitige Verabreichung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3, wie Rifampicin, nicht klinisch untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung mit Iptacopan wegen einer möglichen verminderten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen.

Auswirkungen von Iptacopan auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

In vitro-Daten zeigten, dass Iptacopan das Potenzial zur Induktion von CYP3A4 hat und die Exposition empfindlicher CYP3A4-Substrate verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan und empfindlichen CYP3A4-Substraten wurde nicht klinisch untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit empfindlichen CYP3A4-Substraten erforderlich ist, insbesondere bei solchen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Carbamazepin, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus).

CYP2C8-Substrate

In vitro-Daten zeigten, dass Iptacopan das Potenzial für eine zeitabhängige Hemmung von CYP2C8 hat und die Exposition empfindlicher CYP2C8-Substrate, wie Repaglinid, Dasabuvir oder Paclitaxel, erhöhen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan und empfindlichen CYP2C8-Substraten wurde nicht klinisch untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit empfindlichen CYP2C8-Substraten erforderlich ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorliegenden Angaben sind Anhang II (B - C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen (2).

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder; MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorliegenden Angaben sind Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen (2).

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels Risk-Management-Plan (RMP)

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von Iptacopan in jedem Mitgliedstaat muss der Zulassungsinhaber (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde (NCA) vereinbaren.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, medizinischem Fachpersonal sowie Patienten/Betreuern Informationen zu dem folgenden sicherheitsrelevanten Aspekt zu vermitteln:

- Infektionen durch bekapselte Bakterien

Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Iptacopan vermarktet wird, alle medizinischen Fachpersonen sowie Patienten/Betreuer, die Iptacopan voraussichtlich verschreiben bzw. anwenden, Zugang zu dem folgenden Schulungspaket haben bzw. mit diesem versorgt werden.

- Ärztliches Schulungsmaterial
- Informationspaket für Patienten

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 3-46 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind entsprechend den Vorgaben dem EU Safety Risk Management Plan entnommen (3).

Tabelle 3-46: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken von Iptacopan		
Infektionen durch bekapselte Bakterien	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 Aufnahme der Notwendigkeit von Impfungen oder einer Antibiotika-Prophylaxe in die Fachinformation (Abschnitte 4.3 und 4.4) Aufnahme in die Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel	– Ärztliches Schulungsmaterial – Informationspaket für Patienten – Patienten-Sicherheitskarte – System für kontrollierten Zugang – Jährliche Erinnerung an die vorgeschriebenen Auffrischungsimpfungen (gemäß den aktuellen nationalen Impfrichtlinien)
Wichtige potenzielle Risiken von Iptacopan		
Malignitäten	Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine weiteren Maßnahmen
Fehlende Informationen zu Iptacopan-Monotherapie		
Anwendung bei schwangeren Patienten	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.6, 5.3 Aufnahme in die Packungsbeilage Abschnitt 2 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine weiteren Maßnahmen
Langzeit-Sicherheit (> 2 Jahre)	Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine weiteren Maßnahmen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Anwendung von Iptacopan wurden der Fachinformation für Fabhalta® bzw. der EPAR Produktinformation für Iptacopan entnommen (1, 2). Zusätzliche Angaben entstammen dem EU Risk Management Plan für Iptacopan (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation FABHALTA® 200 mg Hartkapseln. Stand: März 2025. 2025.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Produktinformation Fabhalta. 2025.
3. Novartis. EU Safety Risk Management Plan. Iptacopan. Version 2.3. 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-47: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: März 2025 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Es liegen keine zwingend erforderlichen Leistungen vor.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation FABHALTA® 200 mg Hartkapseln. Stand: März 2025. 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt

wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-48: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
Nicht zutreffend, da Iptacopan vor dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebracht wurde.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.