

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Iptacopan (Fabhalta®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 C

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	9
Abkürzungsverzeichnis.....	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	20
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	21
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	23
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	23
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	24
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	25
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	25
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	26
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	45
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	47
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	47
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	49
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	62
4.3.1.3.1 Mortalität (Todesfälle) – RCT.....	63

4.3.1.3.2	Proteinurie – RCT	68
	Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR bis Monat 6	69
	Proteinurie – binäre Analyse bis Monat 6	71
4.3.1.3.3	Hämaturie – RCT	72
	Hämaturie – binäre Analyse bis Monat 6	74
4.3.1.3.4	eGFR – RCT	75
	eGFR – binäre Analyse bis Monat 6	76
4.3.1.3.5	Kombinierter Nierenendpunkt – RCT.....	77
	Kombinierter Nierenendpunkt – binäre Analyse bis Monat 6.....	79
4.3.1.3.6	Glomeruläre Entzündung – RCT	80
	Glomeruläre Entzündung – Veränderung ab Baseline im histologischen Gesamtaktivitätswert bis Monat 6	82
4.3.1.3.7	Fatigue – RCT	84
	Rücklaufquoten FACIT-Fatigue.....	85
	FACIT-Fatigue – binäre Analyse bis Monat 6	86
4.3.1.3.8	EQ-5D-5L VAS – RCT.....	87
	Rücklaufquoten EQ-5D-5L VAS	88
	EQ-5D-5L VAS – binäre Analyse bis Monat 6.....	89
4.3.1.3.9	PGI-S – RCT	90
	Rücklaufquoten PGI-S.....	91
	PGI-S – binäre Analyse bis Monat 6	92
4.3.1.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT	94
	Rücklaufquoten SF-36.....	96
	SF-36 – binäre Analyse bis Monat 6	97
4.3.1.3.11	Nebenwirkungen (UE) – RCT	99
	Gesamtraten UE – binäre Analyse bis Monat 6	101
	UE nach SOC und PT – binäre Analyse bis Monat 6.....	102
	UE von besonderem Interesse – binäre Analyse bis Monat 6	104
4.3.1.3.12	Subgruppenanalysen – RCT.....	105
	Proteinurie – Anteil an Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g nach Alter bei Diagnose	112
	Nebenwirkungen – Gesamtraten jeglicher UE nach Altersgruppe.....	113
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	113
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	114
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	114
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	114
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	114
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	115
	4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	115
	4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	117
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	117
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	118
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	118
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	118
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	119
	4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	119

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	121
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	121
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	121
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	122
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	122
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	122
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	123
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	123
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	123
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	124
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	128
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	129
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	129
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	129
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	129
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	129
4.6 Referenzliste.....	131
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	134
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	136
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	137
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	138
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	139
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	158
Endpunkt: Mortalität (Todesfälle).....	161
Endpunkt: Proteinurie.....	163
Endpunkt: Hämaturie.....	164
Endpunkt: eGFR.....	165
Endpunkt: Kombiniertes Nierenendpunkt	166
Endpunkt: Glomeruläre Entzündung.....	168
Endpunkt: FACIT-Fatigue.....	169
Endpunkt: EQ-5D-5L VAS	170
Endpunkt: PGI-S	172
Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36).....	173
Endpunkt: Nebenwirkungen (UE).....	174

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (Analyse bis Monat 6)	17
Tabelle 4-2: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte (Analyse der Veränderung von Baseline bis Monat 6).....	28
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-10: Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-11: Anpassung der Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Anamnese der C3G) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-14: Kategorisierung der Baseline-Werte für patientenberichtete Endpunkte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-15: Ungleichgewichte in den Baseline-Werten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität (Todesfälle)“	66
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Proteinurie“	68

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Proteinurie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Proteinurie – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts „Hämaturie“	72
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hämaturie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämaturie – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Nierenfunktion“	75
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „eGFR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „eGFR – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Kombinierter Nierenendpunkt“	77
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kombinierter Nierenendpunkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombinierter Nierenendpunkt – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Glomeruläre Entzündung“	80
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung – Veränderung ab Baseline im Gesamtaktivitätswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Fatigue“	84
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten – FACIT-Fatigue	85
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D-5L VAS“	87
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten – EQ-5D-5L VAS.....	88
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „PGI-S“	90

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-S“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten – PGI-S	91
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-S – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)“	94
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten – SF-36	96
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „Nebenwirkungen (UE)“	99
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Gesamtraten UE – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE nach SOC und PT – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4 -57 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	107
Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für APPEAR-C3G.....	108
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Proteinurie – Anteil an Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g nach Alter bei Diagnose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Gesamtraten jeglicher UE nach Altersgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	115
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	115
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	116
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	116
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	116
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	119

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	119
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	119
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	120
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	122
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (Analyse bis Monat 6)	127
Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	129
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPEAR-C3G (CLNP023B12301)	140
Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPEAR-C3G (CLNP023B12301).....	159

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Abbildung 2: Zeitverlauf für den Endpunkt „Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Abbildung 3: Zeitverlauf für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung – Veränderung ab Baseline im histologischen Gesamtaktivitätswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>)
ACEi	ACE-Inhibitor
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>)
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
AT	Angiotensin
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
b.i.d.	zweimal täglich (<i>bis in die</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
C3	Komplementfaktor C3
C3G	C3-Glomerulopathie
C3GN	C3-Glomerulonephritis
C3G-HI	C3G-Histopathologie-Index
C3Nef	C3 Nephritisfaktor
CFH	Komplementfaktor H
CFHR5	Komplementfaktor-H-verwandtes Protein 5
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DBP	Diastolischer Blutdruck (<i>Diastolic Blood Pressure</i>)
DDD	<i>Dense Deposit Disease</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Datenüberwachungsausschuss (<i>Data Monitoring Committee</i>)
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EU	Europäische Union
EU-CT	<i>European Union Clinical Trials</i>

Abkürzung	Bedeutung
EudraCT	<i>European Union Drug Regulation Authorities Clinical Trials</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMV	Morgenurin (<i>First Morning Void</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPF	Hauptgesichtsfeld (<i>High-Power Field</i>)
ICF	<i>Informed Consent Form</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention To Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
MAR	<i>Missing At Random</i>
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>)
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
n. b.	nicht berechnet
NCT	<i>National Clinical Trials</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)

Abkürzung	Bedeutung
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RAS	Renin-Angiotensin-System
RASi	RAS-Inhibitor
rbc	Erythrozyten (<i>red blood cells</i>)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)
RR	Relatives Risiko
SAF	<i>Safety Set</i>
SBP	Systolischer Blutdruck (<i>Systolic Blood Pressure</i>)
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	<i>Sodium-Glucose Linked Transporter 2</i>
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UACR	Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	oberer Grenzwert der Norm (<i>Upper Limit of Normal</i>)
UPCR	Urin-Protein-Kreatinin-Ratio
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis 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.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Iptacopan (Fabhalta®) im folgenden Anwendungsgebiet dargestellt: 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).

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Iptacopan ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Ziel des vorliegenden Dokuments ist deshalb die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Iptacopan bei der Behandlung erwachsener Patienten mit C3G auf Basis der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie APPEAR-C3G.

Datenquellen

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die Zielpopulation auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten zu *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Grundlage ist die Evidenz der Zulassungsstudie APPEAR-C3G (Novartis-Studiencode: CLNP023B12301; EudraCT-Nummer: 2020-004589-21; EU-CT-Nummer: 2023-509331-83-00).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Der Bewertung wurde daher die Zulassungsstudie von Iptacopan für das vorliegende Anwendungsgebiet (Studie APPEAR-C3G) zugrunde gelegt. Im vorliegenden Modul 4 werden für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Daten erwachsener Patienten nach sechsmonatiger doppelblinder Behandlung mit Iptacopan im Vergleich zu Placebo gezeigt. Die finale Analyse der Daten der erwachsenen Patienten, die nach weiteren sechs Monaten offener Behandlung aller Patienten mit Iptacopan erfolgte, ist diesem Dossier beigelegt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Items wurden, soweit möglich, dem Studienbericht und dem Studienprotokoll entnommen und sind in Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Iptacopan ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V und Kapitel 5 § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt entsprechend auf Basis der Zulassungsstudie APPEAR-C3G.

Die rekrutierte Population ist weitestgehend repräsentativ für die C3G-Population, die aufgrund ihrer hohen Proteinurie ($> 1 \text{ g/g}$) ein Risiko für eine Krankheitsprogression hat. Der mittlere Ausgangswert der Proteinurie lag im nephrotischen Bereich ($\geq 3 \text{ g/g}$), einem häufigen klinischen Phänotyp bei C3G, obwohl 45 % der Teilnehmer eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolsäure und/oder Kortikosteroiden erhielten. Der mittlere (Standardabweichung [SD]) Ausgangswert der Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) betrug 3,26 (2,306) bei den Teilnehmern, die Immunsuppressiva erhielten, und 3,51 (1,873) bei denjenigen, die keine Immunsuppressiva einnahmen (2). Die eGFR-Werte der Patienten betrugen zu Baseline durchschnittlich ca. $90 - 100 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und lagen damit noch im unauffälligen Bereich. Während die Proteinurie ein klinisches Symptom ist und die aktuelle Schädigung der Niere abbildet, stellt die eGFR ein Maß für die vorhandene Reservefunktion der Niere dar. Es ist davon auszugehen, dass die C3G-Erkrankung der Studienpatienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung zwar bereits fortgeschritten war, aber die noch hohen eGFR-Werte die vermutlich bereits vorhandene strukturelle Schädigung der Niere maskierten.

In den patientenberichteten Endpunkten zeigt sich, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung von krankheitsassoziierten Symptomen wie z. B. Fatigue noch nicht stark betroffen waren. Als patientenberichtete Endpunkte wurden die Fragebögen „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy“ (FACIT-) Fatigue, die visuelle Analogskala des „European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version“ (EQ-5D-5L VAS), „Short-Form 36“ (SF-36) und „Patient Global Impression of Severity“ (PGI-S) (in dieser Reihenfolge) von den Patienten ausgefüllt. Je nach Endpunkt erreichten bis zu 50 % der Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung so hohe Werte auf den Skalen, dass es nicht möglich war, während der Studie noch eine weitere Verbesserung zu erzielen.

Die doppelblinde Behandlung mit Studienmedikation erfolgte über sechs Monate. Nahezu alle Patienten ($> 97 \%$) erhielten zusätzlich RAS-Inhibitoren.

Das Behandlungsziel der Studie bestand darin, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Deswegen wurde die patientenrelevante Verbesserung in den oben erwähnten patientenberichteten Endpunkten zwar wie geplant analysiert, aber aufgrund der hohen Ausgangswerte der

Patienten im vorliegenden Modul 4 nur ergänzend dargestellt. Als Hauptanalyse wird die patientenrelevante Verschlechterung in diesen Endpunkten dargestellt. Für die patientenrelevanten, zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (siehe auch Tabelle 4-1).

Hauptanalyse

Ergebnisse zur Mortalität

In der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf.

Ergebnisse zur Morbidität

In der Endpunktkategorie *Morbidität* zeigt sich sowohl hinsichtlich der Reduktion der UPCR als auch im kombinierten Nierenendpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Iptacopan. Dieser Effekt war in allen Operationalisierungen der beiden Endpunkte nachweisbar und teilweise sehr deutlich ausgeprägt ($RR > 4$, siehe Tabelle 4-1). In den weiteren Endpunkten dieser Endpunktkategorie zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Endpunktkategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie *Nebenwirkungen* zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergänzende Analyse zu Verbesserungen in patientenberichteten Endpunkten

Ergebnisse zur Morbidität

In der Endpunktkategorie *Morbidität* zeigt sich in der ergänzend dargestellten Operationalisierung des PGI-S ein statistisch signifikanter Nachteil für Iptacopan, der sich jedoch in den Operationalisierungen der Hauptanalyse nicht bestätigt. In den weiteren Endpunkten dieser Endpunktkategorie zeigen sich bezüglich der ergänzend dargestellten Operationalisierungen analog zur Hauptanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Endpunktkategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* zeigen sich bezüglich der ergänzend dargestellten Operationalisierungen wie schon in der Hauptanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (Analyse bis Monat 6)

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan vs. Placebo	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
HAUPTANALYSE		
Mortalität		
In der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf.		
Morbidität		
Veränderung der UPCR ab Baseline	MD: -0,5 [-0,72; -0,22]	< 0,001
	Hedges' g: -0,87 [-1,35; -0,40]	< 0,001
Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	RR: 4,57 [1,76; 11,89]	0,002
Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g gegenüber Baseline	RR: 2,95 [1,08; 8,07]	0,035
Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mind. eine Stufe ^b	RR: 2,39 [1,10; 5,21]	0,029
Verbesserung der UPCR um mind. eine Stufe ^b + Reduktion um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	RR: 3,72 [1,31; 10,58]	0,014
Reduktion der UPCR um ≥ 50 % gegenüber Baseline	RR: 4,18 [1,17; 14,91]	0,027
Keine Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF)	RR: 1,09 [0,73; 1,63]	0,660
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % gegenüber Baseline	RR: 1,01 [0,85; 1,19]	0,951
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % gegenüber Baseline	RR: 1,13 [0,87; 1,47]	0,351
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % und der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline	RR: 4,18 [1,17; 14,91]	0,027
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % und der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline	RR: 3,83 [1,06; 13,83]	0,040
Veränderung des histologischen Gesamtaktivitätswerts ab Baseline	MD: -0,9 [-1,90; 0,18]	0,104
FACIT-Fatigue: Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,85 [0,12; 6,08]	0,871
EQ-5D-5L VAS: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline	RR: 1,67 [0,30; 9,23]	0,554
PGI-S: Keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 0,99 [0,82; 1,19]	0,913
PGI-S: Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 1,07 [0,30; 3,77]	0,915
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS: Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,44 [0,04; 4,77]	0,498
SF-36 MCS: Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 1,07 [0,27; 4,32]	0,923
Nebenwirkungen^c		
Jegliche UE	RR: 1,14 [0,86; 1,53]	0,363
Jegliche SUE	RR: 2,84 [0,31; 26,08]	0,356
Jegliche schwere UE	RR: 1,89 [0,18; 20,00]	0,595
In der Studie APPEAR-C3G traten keine UE, die zum Behandlungsabbruch führten, auf.		

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan vs. Placebo	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
ERGÄNZENDE ANALYSEN^d		
Morbidität		
FACIT-Fatigue: Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,45 [0,12; 1,65]	0,227
EQ-5D-5L VAS: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline	RR: 1,69 [0,51; 5,58]	0,386
PGI-S: Verbesserung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 0,28 [0,09; 0,83]	0,021
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS: Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,42 [0,04; 4,21]	0,458
SF-36 MCS: Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,65 [0,16; 2,63]	0,543
eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HPF: Hauptgesichtsfeld (High-Power Field); KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechnet; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio; VAS: Visuelle Analogskala a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3 b: Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mindestens eine Stufe bedeutet eine Verbesserung von $\geq 3,5$ g/g zu $< 3,5$ g/g, von $\geq 3,0$ g/g zu $< 3,0$ g/g und/oder von $\geq 1,0$ g/g zu $< 1,0$ g/g. c: Hier werden zusammenfassend die Ergebnisse für UE-Gesamtraten berichtet. Auch bei den Einzelergebnissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird deswegen auf ihre Darstellung an dieser Stelle verzichtet. d: Bei folgenden Patienten (n(%)) pro Behandlungsgruppe (I vs. P) war hinsichtlich des jeweiligen Endpunkts überhaupt eine Verbesserung möglich: FACIT-Fatigue – I: 17 (44,7 %), P: 16 (44,4 %); EQ-5D-5L VAS – I: 19 (50,0 %), P: 16 (44,4 %); PGI-S – I: 21 (55,3 %), P: 21 (58,3 %); SF-36 PCS – I: 36 (94,7 %), P: 30 (83,3 %); SF-36 MCS – I: 32 (84,2 %), P: 29 (80,6 %) (siehe auch Tabelle 4-14).		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Behandlung ergibt sich für alle Patienten im Anwendungsgebiet ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Der Bewertung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Iptacopan liegt die randomisierte kontrollierte Studie APPEAR-C3G zugrunde. Aufgrund der Evidenzstufe 1b bei gleichzeitig hohem Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse als Anhaltspunkt einzustufen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Iptacopan ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (3). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V und Kapitel 5 § 12 Nr. 1 der VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien (4).

Ziel des vorliegenden Dossiers ist deshalb die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Iptacopan 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), auf Basis der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie APPEAR-C3G. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu

Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgen. Auszufüllen sind gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA dabei lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 der Dossievorlage (4). Zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse wurden für das vorliegende Dossier daneben auch für die Beantwortung der formulierten Fragestellung relevante Teile in den Abschnitten 4.1, 4.2 und 4.3.1 ausgefüllt sowie Anhang 4-E und Anhang 4-F bearbeitet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1

und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern /

Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie endpunktübergreifend und endpunktspezifisch beschrieben. Für randomisierte Studien wurde das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet; etwaige Abweichungen hiervon wurden begründet. Ansonsten wurden endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt, wie Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „hoch“ bewertet, führte dies nicht zum Ausschluss der Daten zu diesem Endpunkt. Die Bewertung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht der eingeschlossenen RCT entnommen. Die ausführliche Darstellung pro Item findet sich in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Grundlage für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Evidenz der Studie APPEAR-C3G (Novartis-Studiencode: CLNP023B12301; EudraCT-Nummer: 2020-004589-21; EU-CT-Nummer: 2023-509331-83-00). In vorliegendem Modul 4 werden für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Daten erwachsener Patienten nach sechsmonatiger doppelblinder Behandlung mit Iptacopan im Vergleich zu Placebo gezeigt. Die finale Analyse der Daten der erwachsenen Patienten, die nach weiteren sechs Monaten offener Behandlung aller Patienten mit Iptacopan erfolgte, ist diesem Dossier beigelegt.

Patientencharakteristika

Für die hier relevante Analysepopulation der Studie APPEAR-C3G wurden die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt, soweit diese Informationen verfügbar waren:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnische Zugehörigkeit
- Region
- Größe
- Gewicht
- Body-Mass-Index (BMI)
- Pulsfrequenz
- Blutdruck
- Nierenparameter
- Behandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure
- Anamnese der C3G-Erkrankung einschließlich
 - Alter bei Diagnose
 - Zeit seit Diagnose in Jahren
 - C3G-Subtyp zum Zeitpunkt der Diagnose
 - Hypertonie zum Zeitpunkt der Diagnose
 - Klinisches Bild zum Zeitpunkt der Diagnose
 - Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnose
 - Komplement-Autoantikörper
 - Komplementfaktor-Genvarianten

Endpunkte

Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (5). Im Speziellen sind *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* sowie *Nebenwirkungen* patientenrelevante Zielgrößen. Der Aufwand, den die Behandlung oder die Erkrankung an sich für den Patienten mit sich bringt, oder die Patientenzufriedenheit können ergänzend berücksichtigt werden.

Tabelle 4-2: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte (Analyse der Veränderung von Baseline bis Monat 6)

Endpunkte	Operationalisierung ^a	Auswertung
HAUPTANALYSE		
Mortalität		
Gesamtmortalität	Todesfälle	Binäre Analyse
Morbidität		
Proteinurie	Veränderung der UPCR ab Baseline	MMRM
	Anteil der Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g	Binäre Analyse
	Anteil der Patienten mit Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g	
	Anteil der Patienten mit Verbesserung der UPCR um mindestens eine Stufe: $\geq 3,5$ g/g zu $< 3,5$ g/g $\geq 3,0$ g/g zu $< 3,0$ g/g $\geq 1,0$ g/g zu $< 1,0$ g/g	
	Anteil der Patienten mit Verbesserung um mindestens eine Stufe (siehe oben) und gleichzeitiger Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g	
	Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der UPCR	
Hämaturie	Anteil der Patienten ohne Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF)	Binäre Analyse
eGFR	Anteil der Patienten mit ≤ 15 % Reduktion der eGFR	Binäre Analyse
	Anteil der Patienten mit ≤ 10 % Reduktion der eGFR	
Kombinierter Nierenendpunkt	Anteil der Patienten mit ≤ 15 % Reduktion der eGFR und ≥ 50 % Reduktion der UPCR	Binäre Analyse
	Anteil der Patienten mit ≤ 10 % Reduktion der eGFR und ≥ 50 % Reduktion der UPCR	
Glomeruläre Entzündung	Veränderung des histologischen Gesamtaktivitätswerts ab Baseline	ANCOVA
FACIT-Fatigue	Anteil der Patienten mit Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte	Binäre Analyse
EQ-5D-5L VAS	Anteil der Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	Binäre Analyse
PGI-S	Anteil der Patienten ohne Verschlechterung um > 1 Punkt	Binäre Analyse
	Anteil der Patienten mit Verschlechterung um ≥ 1 Punkt	

Endpunkte	Operationalisierung ^a	Auswertung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS	Anteil der Patienten mit Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte	Binäre Analyse
SF-36 MCS	Anteil der Patienten mit Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte	Binäre Analyse
Nebenwirkungen		
UE	Inzidenzen der UE / SUE / schweren UE (Schweregrad ≥ 3) / UE von besonderem Interesse / Behandlungsabbrüche	Binäre Analyse
ERGÄNZENDE ANALYSEN		
Morbidität		
FACIT-Fatigue	Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte	Binäre Analyse
EQ-5D-5L VAS	Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte	Binäre Analyse
PGI-S	Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 1 Punkt	Binäre Analyse
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS	Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte	Binäre Analyse
SF-36 MCS	Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte	Binäre Analyse
ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HPF: Hauptgesichtsfeld (High-Power Field); MCS: Mental Component Summary; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio; VAS: Visuelle Analogskala Für die patientenberichteten Endpunkte FACIT-Fatigue, EQ-5D-5L, PGI-S und SF-36 wurde zusätzlich jeweils die Veränderung ab Baseline mit einem MMRM berechnet. Die Ergebnisse dazu sind im Tabellenband im Anhang zu Modul 4 enthalten. a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3		

Alle im Dossier betrachteten Endpunkte sind etablierte patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet. Im Einzelnen stellt sich die Patientenrelevanz der für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gewählten Endpunkte wie folgt dar:

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung definierten patientenrelevanten Endpunkt (4).

Im vorliegenden Dossier werden die absolute und relative Häufigkeit der Todesfälle pro Studienarm dargestellt.

Morbidität

Entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten unter anderem die Verbesserung des Gesundheitszustandes und die Verkürzung der Krankheitsdauer (4).

Folgende Endpunkte zur Morbidität werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

Proteinurie

Zusammen mit der Hämaturie ist die Proteinurie häufig eines der ersten Symptome, die auf eine C3G hinweisen. Patienten können erste Hinweise auf eine Erkrankung mit C3G an blutigem oder schaumigem Urin bemerken (6). „Symptome der Niereninsuffizienz“ stellen laut G-BA einen patientenrelevanten Endpunkt dar (7). Zudem sind sowohl blutiger als auch schaumiger Urin Krankheitszeichen, die die Patienten unmittelbar sehen und durch die sie beunruhigt sind. Schaumiger Urin kann außerdem ein Anzeichen für eine Proteinurie im nephrotischen Bereich sein (8, 9) und stellt somit einen möglichen Hinweis auf eine Krankheitsprogression dar. Für die Patienten ist die Erhebung der Proteinurie bei den Praxisbesuchen ein wichtiger Parameter für Verlauf und Prognose: Die Patienten kennen ihre Proteinurie-Werte, weil sie regelmäßig erhoben und ihnen genannt werden. Sie wissen auch, dass die Therapie der C3G von den Proteinurie-Werten geleitet wird und dass das Behandlungsziel in einer Reduktion der Proteinurie besteht. Somit sind die Patienten durch die Kenntnis schlechter oder sich verschlechternder Proteinurie-Werte belastet, da diese eine Krankheitsprogression bedeuten können.

Patientenberichtete Daten aus dem multinationalen Adelphi C3G Disease Specific Programme zeigen, dass Patienten mit C3G schaumigen Urin als **häufigstes und am meisten belastendes Symptom der Erkrankung** wahrnehmen, sogar belastender als „Müdigkeit und fehlende Energie“ (10). Durch eine Proteinurie verursachter schaumiger Urin ist somit ein häufiges (67 % der Ärzte berichteten schaumigen Urin bei ihren Patienten mit C3G im Rahmen der Patientenumfrage (11)) und offensichtliches Symptom der C3G, das die betroffenen Patienten an ihre chronische Erkrankung und eine mögliche Krankheitsprogression erinnert. Die Sorge um Verschlechterung der Nierenfunktion und mögliche Komorbiditäten kann den emotionalen Stress, den eine chronisch-progrediente Erkrankung grundsätzlich mit sich bringt, noch verstärken. Dass Patienten durch schaumigen Urin sehr beunruhigt sind, bestätigt auch die Häufigkeit der dadurch veranlassten Arztbesuche: Sowohl in der Patientenumfrage im Rahmen des Adelphi-Programms als auch in Fallberichten wurde schaumiger Urin als (häufigste) Ursache für einen Arztbesuch genannt (11-13).

Generell sind strukturelle Nierenschäden durch das Ausscheiden von Eiweißen im Urin gekennzeichnet. In einer aktuellen Studie der GLOSEN-Gruppe zur Untersuchung von Proteinurie als Surrogat für Nierenversagen bei Patienten mit C3G und immunkomplex-vermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis konnte gezeigt werden, dass sowohl eine 50 %ige als auch bereits eine 30 %ige Reduktion der Proteinurie über einen Zeitraum von 65 Monaten im Median mit einem verringerten Risiko für Nierenversagen einhergeht (14). Eine weitere von der GLOSEN-Gruppe durchgeführte Analyse zeigte ebenfalls, dass eine Verdoppelung der Proteinurie mit einem 2,5-fachen Anstieg des Risikos für ein Nierenversagen verbunden war, während eine ≥ 50 %ige Verringerung der Proteinurie dieses Progressionsrisiko bei den untersuchten Patienten signifikant senkte (15). In ähnlicher Weise ergab eine Analyse von Patienten in einem C3G-Register der Universität von Iowa, dass eine 30 – 50 %ige Verringerung der UPCR mit einer 4,6 – 9 %igen relativen Verbesserung der geschätzten Glomerulären Filtrationsrate (eGFR) über ein Jahr verbunden war (16). Eine Senkung der Proteinurie (UPCR) um 50 % oder mehr könnte folglich die Nierenfunktion (ermittelt via

eGFR) stabilisieren bzw. verbessern und das Risiko für Thrombose, Infektionen und Ödeme sowie andere damit verbundene Komplikationen verringern.

Eine Reduktion der UPCR entspricht somit einer Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten mit C3G. Im vorliegenden Dossier wird sowohl die Veränderung der UPCR gegenüber Baseline als auch der Anteil an Patienten mit einer 50 %igen Reduktion der UPCR gegenüber Baseline gezeigt. Zusätzlich werden weitere Responderanalysen dargestellt (siehe Tabelle 4-2).

Hämaturie

Die Hämaturie ist neben der Proteinurie häufig eines der ersten Symptome, das auf das Vorliegen einer C3G hinweist: Patienten können erste Hinweise auf eine Erkrankung mit C3G an blutigem oder schaumigem Urin bemerken (6). „Symptome der Niereninsuffizienz“ stellen laut G-BA einen patientenrelevanten Endpunkt dar (7). In der arztberichteten Umfrage im Rahmen des Adelphi-Programms wurde Hämaturie nach Proteinurie als zweithäufigstes Symptom zum Zeitpunkt der C3G-Diagnosestellung genannt (vorhanden bei über 60 % der Patienten mit C3G (11)). Sowohl blutiger als auch schaumiger Urin sind unmittelbar sichtbare Krankheitszeichen für die Patienten, die zudem durch deren Auftreten beunruhigt sind. Da die Hämaturie für die Patienten unmittelbar wahrnehmbar ist und Sorgen um eine Krankheitsprogression sowie emotionalen Stress auslöst oder verstärkt, kann dieser Endpunkt als patientenrelevant bewertet werden. Eine Verringerung der Hämaturie ist wie eine Verringerung der Proteinurie als Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten zu betrachten.

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten ohne Hämaturie (definiert als ein Wert ≤ 5 rbc/HPF [red blood cells per high-power field d. h. höchstens fünf Erythrozyten pro Haupt Gesichtsfeld im Mikroskop]) analysiert.

eGFR

Ein anerkannter in der klinischen Praxis verwendeter Parameter zur Erfassung der Nierenfunktion ist die glomeruläre Filtrationsrate GFR (17, 18). Die Hauptfunktion der Niere besteht darin, harnpflichtige Substanzen aus dem Blut zu filtern, welche in Folge mit dem Urin ausgeschieden werden. Dieser Vorgang erfolgt in den Glomeruli, den kleinsten Filtereinheiten der Niere. Die GFR gibt an, wie viele Milliliter Blut von allen Glomeruli zusammen pro Minute filtriert werden. Da sie nicht direkt gemessen werden kann, wird die Kreatinin-Clearance (Klärfähigkeit) der Niere zur Schätzung der GFR herangezogen (estimated [e]GFR). Die eGFR wird in der Studie APPEAR-C3G nach der empfohlenen CKD-EPI-Formel berechnet, die nicht nur beeinflussende Faktoren wie Alter und Geschlecht berücksichtigt, sondern auch als beste Annäherung an die tatsächliche GFR gilt (19).

Die GFR sinkt etwa ab der vierten Lebensdekade im Mittel physiologisch um ca. 1 ml/Jahr. Verschiedene Erkrankungen können jedoch dazu führen, dass die Reduktion der GFR früher einsetzt oder schneller voranschreitet. Bei Patienten mit C3G ist die Reduktion der GFR durch Ablagerungen des Komplementfaktors C3 in den Glomeruli der Niere bedingt.

Da ein Nierenfunktionsverlust oft lange Zeit asymptomatisch abläuft, ist die GFR als Parameter zur Überwachung der Nierenfunktionsleistung und Klassifizierung des Schweregrads der Nierenerkrankung etabliert (20). Daten aus Metaanalysen demonstrieren zudem, dass es eine sehr gute Korrelation zwischen der totalen jährlichen Änderung der eGFR („eGFR-slope“) und dem Risiko für das Erreichen des Endstadiums der Nierenerkrankung gibt (21, 22).

Abnehmende GFR-Werte sind daher als patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang mit der Progression zum Nierenversagen zu sehen. Für klinische Studien wird die eGFR-slope als zulassungsrelevanter Endpunkt von der National Kidney Foundation, FDA und EMA akzeptiert (17). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zur eGFR als Responderanalyse mit einem Cut-Off-Wert bei ≤ 15 %iger bzw. ≤ 10 %iger Reduktion der eGFR gegenüber Baseline berichtet.

Kombinierter Nierenendpunkt

Zusätzlich werden die Ergebnisse eines kombinierten Endpunkts aus eGFR und UPCR berichtet. Wie oben bereits beschrieben, deutet eine Verringerung der UPCR um mindestens 50 % auf eine potenzielle Umwandlung von einer Proteinurie im nephrotischen Bereich in eine Proteinurie im subnephrotischen Bereich hin. Um die klinische Relevanz der Definition zu stärken, wird als Teil des kombinierten Nierenendpunkts eine Abnahme der eGFR um nicht mehr als 15 % über den sechsmonatigen Behandlungszeitraum berücksichtigt.

Patienten gelten somit als Responder bezüglich dieses Endpunkts, sobald sie die beiden folgenden Forderungen erfüllen: eine Stabilisierung der eGFR (Reduktion ≤ 10 % bzw. ≤ 15 %) und gleichzeitig eine deutliche Verringerung der Proteinurie (Reduktion ≥ 50 %). Die Ergebnisse dieser Responderanalyse werden im vorliegenden Dossier präsentiert.

Glomeruläre Entzündung in der Niere

Der Gesamtaktivitätswert der Nierenhistopathologie ist ein wichtiger sekundärer Endpunkt zur Bewertung der Wirkung von Iptacopan auf chronische Entzündungen. Es hat sich gezeigt, dass der Gesamtwert für das Vorhandensein aktiver Läsionen berechnet mit dem C3G-Histopathologie-Index (C3G-HI) an Baseline ein Fortschreiten zu chronischer Nierenerkrankung bzw. zum Nierenversagen vorhersagen kann (23).

Um den Status des Fortschreitens der C3G im Rahmen der Studie APPEAR-C3G zu untersuchen, wurden Nierenbiopsien histopathologisch untersucht. Alle Gewebeproben wurden von den Studienzentren an ein Zentrallabor geschickt. Das Ausmaß der Krankheitsaktivität und -chronizität wurde mit dem C3G-HI (23-25) von drei verblindeten Nephrologen unabhängig voneinander bewertet: Für die Krankheitsaktivität werden dafür die folgenden sieben Parameter jeweils mit 0 bis 3 Punkten bewertet: mesangiale Hyperzellularität, endokapilläre Proliferation, Morphologie der membranproliferativen Glomerulonephritis, Leukozyteninfiltration, Sichelbildung, fibrinoide Nekrose und interstitielle Entzündung. Für die Chronizität der Erkrankung werden die folgenden vier histologischen Merkmale berücksichtigt: globale oder segmentale Glomerulosklerose, tubuläre Atrophie, interstitielle Fibrose und das Vorhandensein von Arteriosklerose. Die ersten drei Merkmale werden ebenfalls jeweils mit 0 bis 3 Punkten bewertet, die Arteriosklerose mit 0 oder 1. Die Gesamtpunktzahlen für Aktivität und Chronizi-

tät werden dann jeweils als Summen der einzelnen Punkte berechnet. Der histologische Gesamtaktivitätswert kann folglich Werte zwischen 0 und 21 annehmen, wobei höhere Werte für eine stärker ausgeprägte Entzündung stehen (0 = keine Entzündung bis 21 = starke Entzündung). Für chronische Läsionen ist eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 10 möglich. Die Ergebnisse zum Gesamtchronizitätswert sind im Studienbericht zur Studie APPEAR-C3G als explorativer Endpunkt enthalten (2), jedoch nicht Bestandteil des vorliegenden Dossiers.

Im vorliegenden Dossier wird die glomeruläre Entzündung der Niere über den histologischen Gesamtaktivitätswert operationalisiert. Die Ergebnisse zur glomerulären Entzündung der Niere werden als Veränderung im Gesamtaktivitätswert gegenüber Baseline (ANCOVA) berichtet.

Patientenberichtete Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Die patientenberichteten Endpunkte wurden mittels Fragebögen erhoben. In der Studie APPEAR-C3G war die Reihenfolge der Fragebögen vorgegeben, und die Patienten durften weder davon abweichen noch Fragebögen überspringen:

1. FACIT-Fatigue
2. SF-36
3. EQ-5D-5L
4. PGIS

Des Weiteren ist bei der Bewertung der patientenberichteten Endpunkte zu beachten, dass es sich bei der C3G um eine progressive Erkrankung handelt, bei der Symptome wie z. B. Fatigue über längere Zeiträume ansteigen. Das Ziel der Behandlung besteht darin, diese Progression und damit die Verschlechterung von Symptomen zu verhindern.

Um dies mit den patientenberichteten Fragebögen abbilden zu können, liegt der Fokus der vorliegenden Analysen auf Responderanalysen, die den Anteil der Patienten, die keine patientenrelevante Verschlechterung erfahren haben, wiedergeben. Der Anteil der Patienten mit einer patientenrelevanten Verbesserung wird lediglich ergänzend dargestellt sowie der Anteil der Patienten, bei denen aufgrund des Baseline-Werts überhaupt eine Verbesserung möglich war.

Für alle patientenberichteten Endpunkte wurde jeweils die Veränderung ab Baseline mit einem MMRM berechnet. Die Ergebnisse dazu sind vollständig im Tabellenband im Anhang zu Modul 4 enthalten.

FACIT-Fatigue

Wie auch bei anderen chronischen Nierenerkrankungen ist die Fatigue bei Patienten mit C3G eines der ersten und häufigsten Symptome sowie die Hauptursache für eine verminderte Lebensqualität (26). Zur Quantifizierung der Fatigue und deren Effekt auf das Ausüben von Alltagsaktivitäten bei chronischen Erkrankungen wurde der validierte „FACIT-Fatigue Functional Assessment of Chronic Illness Therapy“ Fragebogen verwendet. Hierbei schätzen die Patienten auf 13 Items den Schweregrad ihrer Fatigue bezogen auf die jeweils vergangenen sieben Tage auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr“ ein

(27). Aus den 13 Items wird ein Gesamtwert berechnet, der zwischen 0 und 52 Punkte betragen kann. Höhere Werte stehen hierbei für eine weniger ausgeprägte Fatigue bzw. höhere Lebensqualität.

Der FACIT-Fatigue Fragebogen erscheint dem G-BA prinzipiell als geeignet, das Symptom „Fatigue“ im Rahmen der geplanten Studie APPEAR-C3G zu erfassen (7).

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Fragebogens als Responderanalyse mit einem Cut-Off-Wert bei ≥ 15 % Verschlechterung bezogen auf die Gesamtskalenspanne dargestellt. Ergänzend wird eine Responderanalyse mit einem Cut-Off-Wert bei ≥ 15 % Verbesserung bezogen auf die Gesamtskalenspanne dargestellt.

EQ-5D-5L VAS

Der EQ-5D-5L ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur präferenzbasierten Erfassung des Gesundheitszustands (28, 29). Der EQ-5D-5L besteht aus fünf Einzeldomänen sowie einer visuellen Analogskala (EQ-5D-5L VAS), die den globalen Gesundheitszustand abfragt. Mit der VAS schätzen die Patienten selbst ihren momentanen Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des eigenen momentanen Gesundheitszustands, unabhängig von den Antworten auf den fünf Dimensionen des Fragebogens, und wird vom G-BA als patientenrelevant berücksichtigt (7).

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zur EQ-5D-5L VAS als Responderanalyse mit einem Cut-Off-Wert bei ≥ 15 % Verschlechterung bezogen auf die Gesamtskalenspanne dargestellt. Ergänzend wird eine Responderanalyse mit einem Cut-Off-Wert bei ≥ 15 % Verbesserung bezogen auf die Gesamtskalenspanne dargestellt.

PGI-S

Mit Hilfe des PGI-S (Patient Global Impression of Severity) Fragebogens können Patienten die Schwere ihrer Fatigue in den letzten sieben Tage auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0 = „keine Symptome“ bis 4 = „sehr schwere Symptome“ bewerten. Die Einschätzung der Patienten zum Schweregrad ihrer Symptomatik ist gemäß G-BA als patientenrelevant zu werten, die Erhebung mit dem PGI-S wird dabei als grundsätzlich geeignet eingeschätzt (7).

In der Studie APPEAR-C3G füllten die Patienten den Fragenbogen PGI-S aus, nachdem sie bereits den Fragebogen FACIT-Fatigue ausgefüllt hatten. Beide Fragebögen dienen der Erfassung der patientenberichteten Fatigue. Der Sinn dieser unterschiedlichen Operationalisierung des Symptoms „Fatigue“ bestand darin, die Ergebnisse des Fragebogens FACIT-Fatigue durch die Erhebung des PGI-S zu verifizieren. Erwartungsgemäß sollten beide Fragebögen ähnliche Werte liefern.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zum PGI-S als Responderanalyse mit einem Cut-Off-Wert bei ≥ 1 Punkt Verschlechterung dargestellt. Ergänzend wird eine Responderanalyse mit einem Cut-Off-Wert bei ≥ 1 Punkt Verbesserung dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der folgende Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im vorliegenden Dossier dargestellt:

SF-36

Der Short Form 36 (SF-36) ist ein Fragebogen zur Erfassung der krankheitsübergreifenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die von den Patienten selbst berichtet wird. Dieses Messinstrument wurde hinsichtlich interner Konsistenz und Reliabilität validiert (30) und in zahlreichen Studien eingesetzt. Es umfasst die Beurteilung der subjektiven körperlichen und psychischen Gesundheit mittels acht Domänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden, sowie zwei allgemeine Fragen), aus welchen sich zwei Summenscores (Physical Component Summary [PCS] und Mental Component Summary [MCS]) ergeben.

Als generischer Fragebogen gilt der SF-36 als Standardinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wird vom G-BA bevorzugt empfohlen (7).

Im vorliegenden Dossier wird eine Responderanalyse mit einem Cut-Off-Wert bei 15 % Verschlechterung für jeweils die physische und die mentale Funktionsskala (PCS und MCS) bezogen auf die Gesamtskalenspanne berichtet. Ergänzend wird eine Responderanalyse mit einem Cut-Off-Wert bei 15 % Verbesserung pro Funktionsskala bezogen auf die Gesamtskalenspanne dargestellt.

Nebenwirkungen

Im vorliegenden Dossier werden jeweils die Häufigkeiten für unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (Schweregrad ≥ 3) und UE von besonderem Interesse (gemäß Studienbericht) sowie Behandlungsabbrüche aufgrund von UE berichtet. Zusätzlich werden UE, SUE und schwere UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) nach MedDRA berichtet.

Statistische Analyse

Die Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (CLNP023B12301) werden durch entsprechende Effektschätzer, korrespondierende 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests beschrieben. Hierbei wurde für alle durchgeführten Tests ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet.

Stetige Endpunkte

Für stetige Endpunkte werden die folgenden Werte dargestellt:

- der nicht adjustierte Mittelwert (inklusive Standardabweichung) des betrachteten Endpunkts zu Baseline und zum entsprechenden Analysezeitpunkt
- die adjustierte mittlere Veränderung (inklusive Standardfehler) gegenüber Baseline zum entsprechenden Analysezeitpunkt, berechnet anhand eines linearen gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) bzw. bei einem Messzeitpunkt nach Baseline anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA)
- die adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen, das dazugehörige 95 %-KI und der p-Wert aus dem MMRM bzw. der ANCOVA
- Die Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Für stetige Endpunkte wird zusätzlich eine grafische Darstellung der adjustierten mittleren Veränderung ab Baseline über den Studienverlauf erstellt.

Binäre und kategorielle Endpunkte***Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für die Analyse von binären Endpunkten der oben genannten Kategorien inklusive patientenberichteter Endpunkte werden die absoluten und relativen Häufigkeiten pro Behandlungsgruppe bzw. bei Responderanalysen die Häufigkeiten der Responder pro Behandlungsgruppe dargestellt. Die folgenden drei Effektschätzer wurden jeweils berechnet:

- Odds Ratio (OR)
 - OR, 95 %-KI und p-Wert wurden basierend auf einem logistischen Regressionsmodell berechnet.
- Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD)
 - RR und RD sowie die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden basierend auf der stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt.

Nebenwirkungen

Für die Analyse der binären UE-Endpunkte werden die absoluten und relativen Häufigkeiten pro Behandlungsgruppe dargestellt. Die folgenden drei Effektschätzer wurden jeweils berechnet:

- Odds Ratio (OR)
 - OR, 95 %-KI und p-Wert wurden basierend auf einem logistischen Regressionsmodell berechnet.
- Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD)
 - RR und RD sowie die zugehörigen Wald-95 %-KI und Wald-p-Werte wurden aus einer Vierfeldertafel berechnet.

Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt.

Die Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert wurde, sind keine Meta-Analysen erforderlich.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.12).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte in den folgenden Subgruppen analysiert:

- Alter ($< \text{Median}$, $\geq \text{Median}$)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Abstammung (weiß, andere)
- Region (Nordamerika, Europa, andere)
- Behandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja, nein)
- C3G-Subtyp zum Zeitpunkt der Diagnose (C3-Glomerulonephritis [C3GN], Dense Deposit Disease [DDD])
- UPCR an Baseline ($< 3 \text{ g/g}$, $\geq 3 \text{ g/g}$)
- Proteinurie an Baseline ($< 3 \text{ g/Tag}$, $\geq 3 \text{ g/Tag}$)
- eGFR an Baseline (Variante 1: $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- eGFR an Baseline (Variante 2: $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- C3 an Baseline ($< 45 \text{ mg/dl}$, $\geq 45 \text{ mg/dl}$)
- Zeit seit C3G-Diagnose ($< 2 \text{ Jahre}$, $\geq 2 \text{ Jahre}$)
- Alter zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose ($< 18 \text{ Jahre}$, $\geq 18 \text{ Jahre}$)
- Hypertonie zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose (ja, nein)

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenvariable}$ erweitert. Bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ werden die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppenanalyse im Detail in Abschnitt 4.3.1.3.12 dargestellt.

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn jede Subgruppe jeweils mindestens zehn Patienten umfasste; bei stetigen Variablen war dafür die Anzahl der tatsächlich auswertbaren Patienten ausschlaggebend, da keine Imputation fehlender Werte erfolgte. Außerdem erfolgten Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse nur, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten waren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}.

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CLNP023B12301 APPEAR-C3G	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate Primäre Analyse nach 6 Monaten	Iptacopan 200 mg b.i.d., Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-3 bildet den Studienstatus zum 04. Februar 2025 ab.

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Da es sich bei Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet um ein Orphan Drug handelt, wurde der Bewertung die Zulassungsstudie von Iptacopan (Studie APPEAR-C3G) zugrunde gelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

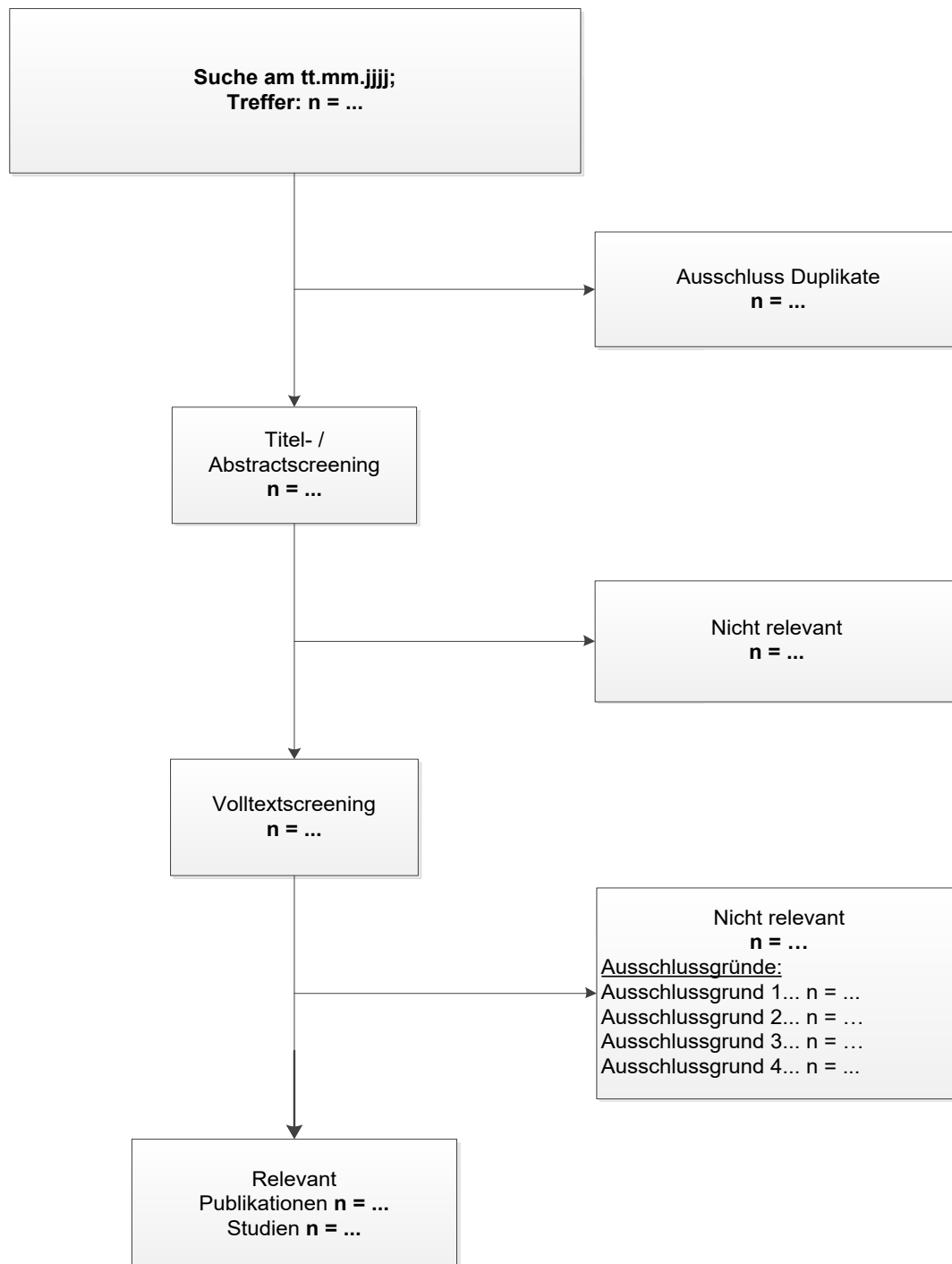


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
CLNP023B12301 APPEAR-C3G	ja	ja	nein	ja (2, 31)	ja (32-34)	ja (35)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
APPEAR-C3G	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche ^a und erwachsene Patienten mit C3- Glomerulopathie	Iptacopan (n = 38) Placebo (n = 36)	Run-in: bis zu 90 Tage Behandlung (doppelblind): 6 Monate Behandlung (offen): 6 Monate Weiterbehandlung in Extensionsstudie oder Sicherheits-Follow-Up über 30 Tage Cut-Off der primären Analysen der erwachsenen Patienten : 07 NOV 2023 ^b	Weltweit in 35 Studienzentren in 18 Ländern 07/2021 – 11/2023	Primärer Endpunkt: Proteinurie (UPCR); Sekundäre Endpunkte: Kombiniertes Nierenendpunkt, eGFR, glomeruläre Entzündung, FACIT-Fatigue, unerwünschte Ereignisse Explorative Endpunkte: Hämaturie, EQ-5D-5L VAS, PGI-S, SF-36
a: In dem für die Dossierbewertung relevanten Datenschnitt (sechs Monate randomisierte doppelblinde Behandlung) wurden ausschließlich Daten von erwachsenen Patienten analysiert. b: Der Studienbericht zur finalen Analyse nach weiteren sechs Monaten offener Behandlung ist diesem Dossier beigelegt (31).						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Iptacopan	Placebo
APPEAR-C3G	Iptacopan oral 200 mg b.i.d. über 6 Monate (doppelblind)	Placebo oral b.i.d. über 6 Monate (doppelblind)
	gefolgt von Iptacopan oral 200 mg b.i.d. für weitere 6 Monate (offen)	gefolgt von Iptacopan oral 200 mg b.i.d. für weitere 6 Monate (offen)

Die Studienteilnehmer wurde im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsgruppen Iptacopan 200 mg b.i.d. oder Placebo verteilt. Patienten der Iptacopan-Gruppe nahmen zweimal täglich jeweils eine Kapsel Iptacopan 200 mg ein (morgens und abends), Patienten der Placebo-Gruppe nahmen zweimal täglich jeweils eine identisch aussehende Placebo-Kapsel ein (ebenfalls morgens und abends).

Während des gesamten Behandlungszeitraums sollten alle Patienten zusätzlich die maximale oder maximal verträgliche Tagesdosis eines RAS-Inhibitors erhalten (Angiotensin-konvertierendes-Enzym [ACE]-Inhibitor oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]). Der Einsatz von Kortikosteroiden bis zu einer Prednisonäquivalenzdosis $\leq 7,5$ mg pro Tag, Mycophenolsäure (außer für Patienten in Indien) und Sodium-Glucose-Linked-Transporter-2- [SGLT2]-Inhibitoren war in der Studie APPEAR-C3G als weitere Hintergrundmedikation erlaubt. Die Dosis der Hintergrundtherapie musste im Studienverlauf stabil bleiben.

Tabelle 4-10: Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen	
<i>Begleitmedikation (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38) n (%)	Placebo (N = 36) n (%)
Anteil an Patienten mit Begleitmedikation während der doppelblinden Studienphase		
Gesamt	37 (97,4)	35 (97,2)
ACE-Inhibitor/ARB: ATC-Code C09 (C09A, B, C, D)	37 (97,4)	35 (97,2)
Glukokortikoide (systemisch): ATC-Code H02AB	11 (28,9)	13 (36,1)
SGLT2-Inhibitoren: ATC-Code A10BK	2 (5,3)	2 (5,6)
Selektive Immunsuppressiva: ATC-Code L04AA	14 (36,8)	13 (36,1)
ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin-Converting Enzyme); ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical; SGLT2: Sodium-Glucose Linked Transporter 2 Quelle: CSR (2)		

Während der doppelblinden Behandlungsphase kam es bei einigen Patienten zu Änderungen der Begleitmedikation. Im Iptacopan-Arm waren neun Patienten, im Placebo-Arm ein Patient von Anpassungen betroffen (siehe Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Anpassung der Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen	
<i>Anpassung der Begleitmedikation (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38) n (%)	Placebo (N = 36) n (%)
Anteil an Patienten mit mindestens einer Anpassung der Begleitmedikation während der doppelblinden Studienphase		
Gesamt	9 (23,7)	1 (2,8)
ACE-Inhibitor/ARB: ATC-Code C09 (C09A, B, C, D)	5 (13,2)	1 (2,8)
Selektive Immunsuppressiva: ATC-Code L04AA	1 (2,6)	1 (2,8)
Glukokortikoide (systemisch): ATC-Code H02AB	2 (5,3)	0
SGLT2-Inhibitoren: ATC-Code A10BK	1 (2,6)	1 (2,8)
Andere Medikation mit Auswirkung auf die Proteinurie	6 (15,8)	1 (2,8)
ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin-Converting Enzyme); ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical; FAS: Full Analysis Set; SGLT2: Sodium-Glucose Linked Transporter 2 Wenn Jahr und Monat der Anpassung der Begleitmedikation vorlagen, aber der genaue Tag nicht bekannt war, wurde als Tag der letzte Tag des Monats oder der letzte Kontakttag herangezogen, je nachdem, was früher auftrat. „Anpassung der Begleitmedikation“ war definiert als jegliche mögliche Änderung der Medikation. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-1.4		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen	
<i>Demografie (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38)	Placebo (N = 36)
Alter (Jahre)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	26,1 (10,4)	29,8 (10,8)
Median	21,5	25,5
Spanne (Min – Max)	18 – 52	18 – 60
Altersgruppen, n (%)		
< Median	21 (55,3)	9 (25,0)
≥ Median	17 (44,7)	27 (75,0)
Geschlecht, n (%)		
männlich	27 (71,1)	20 (55,6)
weiblich	11 (28,9)	16 (44,4)
Abstammung, n (%)		
weiß	27 (71,1)	24 (66,7)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2,6)	1 (2,8)
asiatisch	9 (23,7)	9 (25,0)
indigene Völker Amerikas	0	1 (2,8)
mehrere	0	1 (2,8)
unbekannt	1 (2,6)	0

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen	
<i>Demografie (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38)	Placebo (N = 36)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Hispanisch oder Latino	1 (2,6)	6 (16,7)
nicht Hispanisch oder Latino	34 (89,5)	29 (80,6)
keine Angabe	2 (5,3)	0
unbekannt	1 (2,6)	1 (2,8)
Region, n (%)		
Nordamerika	7 (18,4)	8 (22,2)
Europa	22 (57,9)	19 (52,8)
sonstige	9 (23,7)	9 (25,0)
Größe (cm)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	173,0 (9,1)	169,5 (10,5)
Median	173,5	169,3
Spanne (Min – Max)	149 – 192	140 – 186
Gewicht (kg)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	66,8 (15,4)	65,0 (15,2)
Median	62,1	65,0
Spanne (Min – Max)	42 – 108	36 – 110
Body Mass Index (kg/m²)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	22,2 (4,1)	22,4 (4,0)
Median	20,9	22,2
Spanne (Min – Max)	17 – 36	16 – 37
Pulsrate (bpm)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	75,3 (13,6)	76,6 (12,0)
Median	76,0	75,5
Spanne (Min – Max)	48 – 100	53 – 96
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	125,8 (13,3)	122,6 (11,4)
Median	127,5	123,5
Spanne (Min – Max)	89 – 153	100 – 148
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	77,7 (8,8)	77,7 (8,5)
Median	79,5	78,5
Spanne (Min – Max)	47 – 96	57 – 94

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen	
<i>Demografie (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38)	Placebo (N = 36)
Baseline UPCR 24 h (g/g)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	3,8 (2,3)	2,9 (1,7)
Median	3,4	2,6
Spanne (Min – Max)	1 – 11	1 – 9
Baseline UPCR 24 h (g/g), n (%)		
< 3 g/g	17 (44,7)	25 (69,4)
≥ 3 g/g	21 (55,3)	11 (30,6)
< 3,5 g/g	21 (55,3)	29 (80,6)
≥ 3,5 g/g	17 (44,7)	7 (19,4)
Baseline Gesamtprotein im Urin 24 h, n (%)		
< 3 g/Tag	11 (28,9)	15 (41,7)
≥ 3 g/Tag	27 (71,1)	21 (58,3)
Baseline eGFR (ml/min/1,73 m²)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	89,3 (35,2)	99,2 (26,9)
Median	91,0	106,0
Spanne (Min – Max)	28 – 135	37 – 136
Baseline eGFR-Kategorie, n (%)		
< 60 ml/min/1,73 m²	10 (26,3)	4 (11,1)
≥ 60 ml/min/1,73 m²	28 (73,7)	32 (88,9)
< 90 ml/min/1,73 m²	19 (50,0)	12 (33,3)
≥ 90 ml/min/1,73 m²	19 (50,0)	24 (66,7)
Baseline C3 (mg/dl)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	316,8 (243,4)	339,3 (228,0)
Median	284,0	295,5
Spanne (Min – Max)	20 – 950	20 – 830
Baseline C3, n (%)		
< 45 mg/dl	28 (73,7)	26 (72,2)
≥ 45 mg/dl	10 (26,3)	10 (27,8)
Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure bei Randomisierung, n (%)		
ja	16 (42,1)	17 (47,2)
nein	22 (57,9)	19 (52,8)
C3: Komplementfaktor C3; eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Charakteristikum; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-1.1		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Anamnese der C3G) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen	
<i>Anamnese der C3G (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38)	Placebo (N = 36)
Alter bei C3G-Diagnose (Jahre)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	22,0 (10,9)	25,3 (10,8)
Median	19,0	21,0
Spanne (Min – Max)	4 – 50	12 – 57
Alter bei C3G-Diagnose, n (%)		
< 18 Jahre	15 (39,5)	6 (16,7)
≥ 18 Jahre	23 (60,5)	30 (83,3)
Zeit seit der ersten C3G-Diagnose (Jahre)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	4,7 (4,4)	4,8 (6,0)
Median	3,9	2,6
Spanne (Min – Max)	0 – 20	0 – 26
Zeit seit der ersten C3G-Diagnose, n (%)		
< 2 Jahre	15 (39,5)	15 (41,7)
≥ 2 Jahre	23 (60,5)	21 (58,3)
C3G-Subtyp zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose, n (%)		
C3GN	26 (68,4)	32 (88,9)
DDD	9 (23,7)	1 (2,8)
gemischt C3GN/DDD	2 (5,3)	2 (5,6)
unbekannt	1 (2,6)	1 (2,8)
Hypertonie zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose, n (%)		
ja	23 (60,5)	18 (50,0)
nein	15 (39,5)	18 (50,0)
Klinisches Bild zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose, n (%)		
nephrotisches Syndrom	26 (68,4)	23 (63,9)
nephritisches Syndrom	5 (13,2)	5 (13,9)
isolierte nicht-nephrotische Proteinurie	5 (13,2)	7 (19,4)
isolierte mikroskopische Hämaturie	2 (5,3)	1 (2,8)
Serumkreatinin (μmol/L) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	30	31
Mittelwert (SD)	90,2 (52,8)	76,8 (28,9)
Median	76,4	69,0
Spanne (Min – Max)	39 – 261	41 – 183
eGFR (ml/min/1,73 m²) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	30	31
Mittelwert (SD)	111,0 (38,9)	110,3 (29,0)
Median	123,2	116,1
Spanne (Min – Max)	30 – 181	38 – 141

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen	
Anamnese der C3G (FAS)	Iptacopan (N = 38)	Placebo (N = 36)
UPCR (g/g) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	15	17
Mittelwert (SD)	3,5 (2,1)	4,4 (3,8)
Median	3,2	3,4
Spanne (Min – Max)	0 – 9	0 – 17
Komplementfaktor C3 (mg/L) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	24	25
Mittelwert (SD)	188,6 (142,8)	241,6 (249,9)
Median	153,0	173,0
Spanne (Min – Max)	20 – 510	40 – 934
Gesamtprotein im Urin (mg/Tag) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	12	12
Mittelwert (SD)	3.343,2 (2.609,1)	3.770,3 (2.662,0)
Median	2.908,0	3.385,5
Spanne (Min – Max)	1.175 – 11.000	841 – 9.910
Albumin im Urin (mg/Tag) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	1	3
Mittelwert (SD)	1.852,3	3.220,6 (2.602,1)
Median	1.852,3	3.430,0
Spanne (Min – Max)	1.852 – 1.852	520 – 5.712
Komplement-Autoantikörper, n (%)		
C3Nef	9 (23,7)	8 (22,2)
Faktor-H-Antikörper	0	1 (2,8)
Faktor-B-Antikörper	1 (2,6)	0
sonstige	2 (5,3)	2 (5,6)
negativ	10 (26,3)	8 (22,2)
fehlender Wert	16 (42,1)	17 (47,2)
Komplementfaktor-Genvarianten		
C3	6 (15,8)	11 (30,6)
CFH	5 (13,2)	1 (2,8)
CFHR5	0	1 (2,8)
sonstige	2 (5,3)	1 (2,8)
negativ	11 (28,9)	4 (11,1)
fehlender Wert	14 (36,8)	18 (50,0)
C3: Komplementfaktor C3; C3G: C3-Glomerulopathie; C3GN: C3-Glomerulonephritis; C3Nef: C3 Nephritisfaktor; CFH: Komplementfaktor H; CFHR5: Komplementfaktor-H-verwandtes Protein 5; DDD: Dense Deposit Disease; eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Charakteristikum; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-2.1		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer

enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Das Studiendesign dieser für die Zulassung von Iptacopan in der vorliegenden Indikation konzipierten Studie sah einen sechsmonatigen doppelblinden, placebokontrollierten Zeitraum vor, um den potenziellen Nutzen von Iptacopan für die Verbesserung der Nierenfunktion und der Histopathologie im Vergleich zu Placebo zu bewerten. Die Reduktion der Proteinurie (UPCR) war als primäres Zielkriterium definiert worden. Vorläufige Studiendaten im Anwendungsgebiet deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Iptacopan innerhalb von Wochen dramatische positive Veränderungen an Komplement-Biomarkern herbeiführt und somit eine erhebliche, klinisch bedeutsame Verringerung der UPCR innerhalb der doppelblinden Behandlungsdauer bewirken kann (36).

Das vorgesehene Studiendesign ermöglichte es somit, Iptacopan über einen ausreichend langen Zeitraum zu verabreichen, um dessen Auswirkungen auf die Proteinurie (UPCR) im Vergleich zu Placebo zu bestimmen, und allen Studienteilnehmern die Möglichkeit zu geben, spätestens während der anschließenden sechsmonatigen offenen Iptacopan-Phase eine potenziell krankheitsmodifizierende Therapie zu erhalten (2). Im vorliegenden Modul 4 werden die Ergebnisse aus der randomisierten doppelblinden Behandlungsphase der erwachsenen Kohorte bis Monat 6 dargestellt. Der finale Studienbericht für die erwachsene Kohorte ist dem Modul 4 beigelegt, wird jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (31).

Insgesamt wurden 74 Patienten mit C3G in die Studie APPEAR-C3G eingeschlossen. Davon stammten 4 (5,4 %) Patienten aus deutschen Studienzentren. Die rekrutierte Population ist weitestgehend repräsentativ für die C3G-Population, die aufgrund ihrer hohen Proteinurie (> 1 g/g) ein Risiko für eine Krankheitsprogression hat. Der mittlere Ausgangswert der Proteinurie lag im nephrotischen Bereich (≥ 3 g/g), einem häufigen klinischen Phänotyp bei C3G, obwohl 45 % der Teilnehmer eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolsäure und/oder Kortikosteroiden erhielten. Der mittlere (SD) Ausgangswert der Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) betrug 3,26 (2,306) bei den Teilnehmern, die Immunsuppressiva erhielten, und 3,51 (1,873) bei denjenigen, die keine Immunsuppressiva einnahmen (2). Die eGFR-Werte der Patienten betrugen zu Baseline durchschnittlich ca. 90 – 100 ml/min/1,73 m² und lagen damit noch im unauffälligen Bereich. Während die Proteinurie ein klinisches Symptom ist und die aktuelle Schädigung der Niere abbildet, stellt die eGFR ein Maß für die vorhandene Reservefunktion der Niere dar. Es ist davon auszugehen, dass die C3G-Erkrankung der Studienpatienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung zwar bereits fortgeschritten war,

aber die noch hohen eGFR-Werte die vermutlich bereits vorhandene strukturelle Schädigung der Niere maskierten.

In den patientenberichteten Endpunkten zeigt sich, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung von krankheitsassoziierten Symptomen wie z. B. Fatigue noch nicht stark betroffen waren. Als patientenberichtete Endpunkte wurden die Fragebögen FACIT-Fatigue, EQ-5D-5L VAS, SF-36 und PGI-S (in dieser Reihenfolge) von den Patienten ausgefüllt. Je nach Endpunkt erreichten bis zu 50 % der Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung so hohe Werte auf den Skalen, dass es nicht möglich war, während der Studie noch eine weitere Verbesserung zu erzielen. Der Anteil der hiervor betroffenen Patienten ist in Tabelle 4-14 dargestellt.

Tabelle 4-14: Kategorisierung der Baseline-Werte für patientenberichtete Endpunkte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen	
<i>Baseline-Werte PRO (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38) n (%)	Placebo (N = 36) n (%)
Anteil der Patienten		
FACIT-Fatigue		
Verbesserung nicht möglich	19 (50,0)	15 (41,7)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	17 (44,7)	16 (44,4)
fehlender Baseline-Wert	2 (5,3)	5 (13,9)
EQ-5D-5L VAS		
Verbesserung nicht möglich	17 (44,7)	15 (41,7)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	19 (50,0)	16 (44,4)
fehlender Baseline-Wert	2 (5,3)	5 (13,9)
PGI-S		
Verbesserung nicht möglich	15 (39,5)	10 (27,8)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	21 (55,3)	21 (58,3)
fehlender Baseline-Wert	2 (5,3)	5 (13,9)
SF-36 PCS		
Verbesserung nicht möglich	0	1 (2,8)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	36 (94,7)	30 (83,3)
fehlender Baseline-Wert	2 (5,3)	5 (13,9)
SF-36 MCS		
Verbesserung nicht möglich	4 (10,5)	2 (5,6)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	32 (84,2)	29 (80,6)
fehlender Baseline-Wert	2 (5,3)	5 (13,9)
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary;		

PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcome); SF-36: Short Form 36; VAS: Visuelle Analogskala
 Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-1.3

Ungleichgewichte in den Baseline-Werten zwischen den beiden Behandlungsgruppen

Bei der C3G handelt es sich um eine progrediente Erkrankung. Aus den Baseline-Werten der Studienteilnehmer ist ersichtlich, dass bei allen Patienten zur Studienbeginn ein Progressionsrisiko aufgrund der ausgeprägten Proteinurie vorlag, aber höchstens leicht ausgeprägte Krankheitssymptome. Bei den Baseline-Werten liegen trotzdem für einige demografische und anamnestische Charakteristika sowie patientenberichtete Endpunkte Ungleichgewichte zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor (*kursiv* gesetzte Zeilen in Tabelle 4-15):

Tabelle 4-15: Ungleichgewichte in den Baseline-Werten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen	
Baseline-Werte (FAS)	Iptacopan (N = 38)	Placebo (N = 36)
Altersgruppen, n (%)		
< <i>Median</i>	21 (55,3)	9 (25,0)
≥ <i>Median</i>	17 (44,7)	27 (75,0)
Geschlecht, n (%)		
männlich	27 (71,1)	20 (55,6)
<i>weiblich</i>	11 (28,9)	16 (44,4)
Baseline UPCr 24 h (g/g)		
N	38	36
<i>Mittelwert (SD)</i>	3,8 (2,3)	2,9 (1,7)
Median	3,4	2,6
Spanne (Min – Max)	1 – 11	1 – 9
Baseline UPCr 24 h (g/g), n (%)		
< 3 g/g	17 (44,7)	25 (69,4)
≥ <i>3 g/g</i>	21 (55,3)	11 (30,6)
< 3,5 g/g	21 (55,3)	29 (80,6)
≥ <i>3,5 g/g</i>	17 (44,7)	7 (19,4)
Baseline eGFR-Kategorie, n (%)		
< 90 ml/min/1,73 m ²	19 (50,0)	12 (33,3)
≥ <i>90 ml/min/1,73 m²</i>	19 (50,0)	24 (66,7)
Alter bei C3G-Diagnose (Jahre)		
N	38	36
<i>Mittelwert (SD)</i>	22,0 (10,9)	25,3 (10,8)
Median	19,0	21,0
Spanne (Min – Max)	4 – 50	12 – 57
Alter bei C3G-Diagnose, n (%)		
< <i>18 Jahre</i>	15 (39,5)	6 (16,7)
≥ 18 Jahre	23 (60,5)	30 (83,3)

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen	
<i>Baseline-Werte (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38)	Placebo (N = 36)
Zeit seit der ersten C3G-Diagnose (Jahre)		
N	38	36
Mittelwert (SD)	4,7 (4,4)	4,8 (6,0)
Median	3,9	2,6
Spanne (Min – Max)	0 – 20	0 – 26
C3G-Subtyp zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose, n (%)		
C3GN	26 (68,4)	32 (88,9)
DDD	9 (23,7)	1 (2,8)
gemischt C3GN/DDD	2 (5,3)	2 (5,6)
unbekannt	1 (2,6)	1 (2,8)
Komplementfaktor C3 (mg/L) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	24	25
Mittelwert (SD)	188,6 (142,8)	241,6 (249,9)
Median	153,0	173,0
Spanne (Min – Max)	20 – 510	40 – 934
Baseline PGI-S, n (%)		
N	36	31
Keine Symptome	15 (41,7)	10 (32,3)
Leichte Symptome	16 (44,4)	13 (41,9)
Moderate Symptome	5 (13,9)	6 (19,4)
Schwere Symptome	0	2 (6,5)
Sehr schwere Symptome	0	0
FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Charakteristikum; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)		
Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 1-1.1 und 1-2.1 und (2)		

Bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung waren im Iptacopan-Arm mehr jüngere und mehr männliche Patienten im Vergleich zum Placebo-Arm. Zudem fanden sich im Iptacopan-Arm Patienten mit höheren mittleren (SD) UPCR-Werten: 24-h-UPCR 3,8 g/g (2,3) vs. 2,9 g/g (1,7). Auch der Anteil an Patienten mit hohen UPCR-Werten war im Iptacopan-Arm stärker ausgeprägt: UPCR ≥ 3 g/g – 21 (55,3 %) vs. 11 (30,6 %) und UPCR $\geq 3,5$ g/g – 17 (44,7 %) vs. 7 (19,4 %). Bezüglich der eGFR war der Anteil an Patienten mit Werten von mindestens 90 ml/min/1,73 m² mit 19 (50,0 %) Patienten im Iptacopan-Arm niedriger als im Placebo-Arm mit 24 (66,7 %) Patienten.

Zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger als die Patienten im Placebo-Arm, auch erkrankten mehr Patienten im Iptacopan-Arm bereits vor ihrem 18. Geburtstag. Somit lag die Diagnose im Median bei den Iptacopan-Patienten 1,3 Jahre länger zurück als bei den Patienten im Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm zum Zeitpunkt der Diagnose mehr Teilnehmer mit DDD-Subtyp: 9 (23,7 %) vs. 1 (2,8 %) Patienten. Es ist davon auszugehen, dass die Ungleichgewichte

in den altersassoziierten Parametern mit der Imbalance bezüglich der C3G-Subtypen in Zusammenhang stehen.

Diese Unterschiede im Krankheitsphänotyp zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigen sich auch im Verlauf der eGFR: Im Mittel büßten die Patienten im Iptacopan-Arm innerhalb von knapp 5 Jahren (Zeit seit der ersten C3G-Diagnose) rund 20 ml ein, die Patienten im Placebo-Arm (geringerer DDD-Anteil) lediglich 10 ml.

Eine weitere Imbalance zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich bezüglich des Komplementfaktors C3 zum Zeitpunkt der Diagnose, hier finden sich höhere Werte in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Iptacopan-Gruppe.

Die patientenberichtete Fatigue war zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen ausgeprägt, betrachtet man die Mittelwerte (SD) des FACIT-Fatigue-Fragebogens: Iptacopan – 42,4 (10,08) vs. Placebo – 41,9 (8,91). Die Analyse des PGI-S an Baseline deutet hingegen auf eine weniger stark ausgeprägte Fatigue im Iptacopan-Arm hin. Hier berichteten 15 (41,7 %) Patienten keine Symptome, während im Placebo-Arm 10 (32,3 %) Patienten nach eigenen Angaben keine Symptome hatten.

Die beschriebenen Ungleichgewichte in den Baseline-Werten führen zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie APPEAR-C3G ist eine multinationale Studie, jedoch liegt die überwiegende Mehrheit der teilnehmenden Studienzentren (77,8 %) in OECD (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)-Ländern, welche u. a. durch ein leistungsfähiges Gesundheitssystem charakterisiert sind. In den Subgruppenanalysen nach Abstammung und Region wurde zudem keine Effektmodifizierung gefunden. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
APPEAR-C3G	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie APPEAR-C3G wird auf Studienebene als hoch bewertet. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, die Studienbehandlung wurde für Patienten und Behandler vollständig verblindet durchgeführt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Jedoch liegen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor: Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (Todesfälle)	Morbidität (Proteinurie, Nierenfunktion, eGFR, Glomeruläre Entzündung, Hämaturie, Fatigue, EQ-5D-5L VAS, PGI-S)	Gesundheits- bezogene Le- bensqualität (SF-36)	Neben- wirkungen (UE)
APPEAR-C3G	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Mortalität (Todesfälle) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben,

auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität (Todesfälle)“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse bis Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> Anzahl an Todesfällen jeglicher Ursache

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPEAR-C3G	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Deshalb wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Mortalität (Todesfälle)“ als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Proteinurie – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Proteinurie“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	Das Ausmaß der Proteinurie wird anhand des Verhältnisses der Protein- zur Kreatininkonzentration im Urin über 24 Stunden erfasst (Urin-Protein-Kreatinin-Ratio, UPCR, gemessen in g/g). Bei jeder Visite, bei der UPCR (24h) erhoben wurde, wurde der Mittelwert von zwei UPCR-24h-Werten, die aus zwei verschiedenen 24h-Urinsammlungen gewonnen wurden, als UPCR-24h-Wert für diese Visite für die Analyse verwendet. Lag nur ein Wert vor, wurde dieser für die Analyse verwendet. Höhere Werte entsprechen einer stärker ausgeprägten Proteinurie. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse bis Monat 6 zu diesen Endpunkten jeweils pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> MMRM • Veränderung der UPCR gegenüber Baseline (log-transformierte Mittelwerte zu den jeweiligen Visiten) Binäre Analyse • Anteil der Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mindestens eine Stufe: ○ $\geq 3,5$ g/g zu $< 3,5$ g/g ○ $\geq 3,0$ g/g zu $< 3,0$ g/g ○ $\geq 1,0$ g/g zu $< 1,0$ g/g • Anteil der Patienten mit Verbesserung um mindestens eine Stufe (siehe oben) und gleichzeitiger Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 50 % gegenüber Baseline

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Proteinurie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPEAR-C3G	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Jedoch bestehen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (Ungleichgewichte in einigen relevanten Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), weswegen das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Proteinurie“ als hoch bewertet wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR bis Monat 6

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<i>Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR bis Monat 6 (FAS)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Iptacopan (N = 38)	Placebo (N = 36)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert
N'	38	36		
Baseline Mittelwert (SD)	1,2 (0,5)	0,9 (0,5)		
N'	36	35		
Tag 90 Mittelwert (SD)	0,6 (0,9)	0,9 (0,6)		
Tag 90: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-0,5 (0,1)	-0,0 (0,1)	-0,5 [-0,79; -0,22] < 0,001	

<i>Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR bis Monat 6 (FAS)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Iptacopan (N = 38)	Placebo (N = 36)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert
N'	37	36		
Tag 180 Mittelwert (SD)	0,8 (0,9)	1,0 (0,5)		
Tag 180: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-0,4 (0,1)	0,1 (0,1)	-0,4 [-0,72; -0,15] 0,003	
N'	38	36		
Behandlungseffekt insgesamt: LS Mean (SE)	-0,4 (0,1)	0,0 (0,1)	-0,5 [-0,72; -0,22] < 0,001	-0,87 [-1,35; -0,40] < 0,001
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio Bei den Mittelwerten zu den jeweiligen Visiten handelt es sich um log-transformierte Werte. Das MMRM wurde mit Behandlungsgruppen, Zeitpunkt und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als festen Effekten, Behandlung und Zeitpunkt als Interaktionstermen und den Baseline-Werten als Kovariate berechnet. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Table 2-1.1				

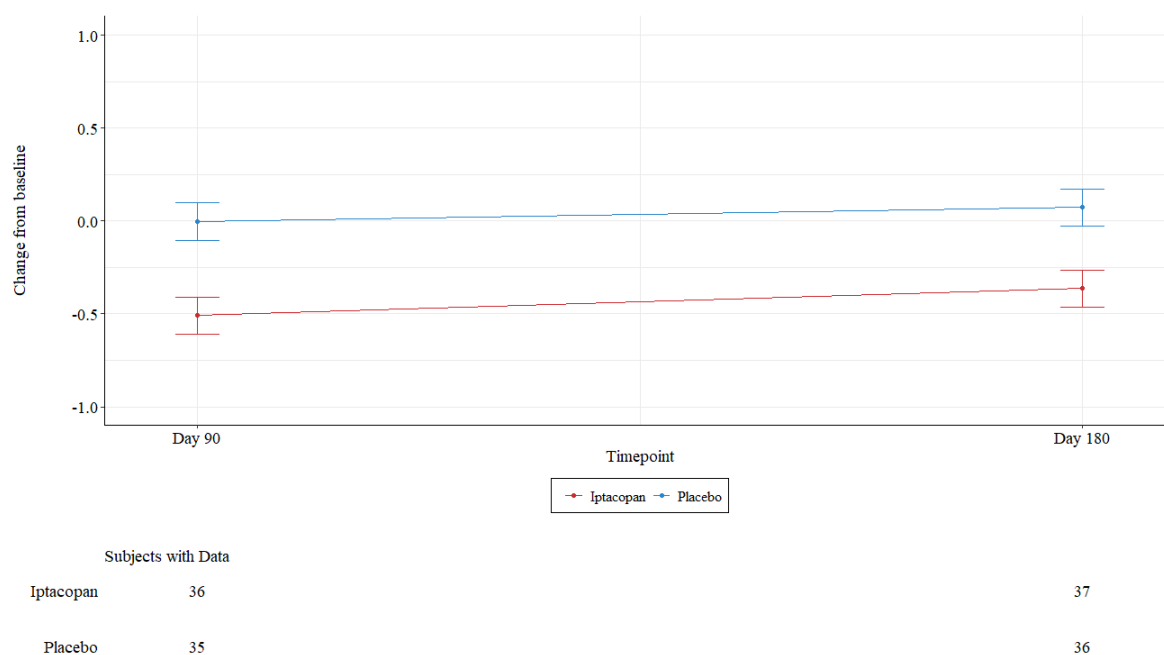


Abbildung 2: Zeitverlauf für den Endpunkt „Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Figure 2-1.1

Im Verlauf zeigte sich sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten Behandlung eine statistisch signifikant stärker ausgeprägte Reduktion der Proteinurie (UPCR) gegenüber Baseline unter Iptacopan im Vergleich zu Placebo. Auch in der Analyse des insgesamt Behandlungseffekts über sechs Monate zeigte sich die statistisch signifikante Überlegenheit von Iptacopan gegenüber Placebo bzw. alleiniger Behandlung mit Hintergrundmedikation im Hinblick auf die Verbesserung der Proteinurie.

Proteinurie – binäre Analyse bis Monat 6

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Proteinurie – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>Proteinurie – binäre Analyse bis Monat 6 (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38) n/N* (%)	Placebo (N = 36) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	20/38 (52,6)	4/36 (11,1)	9,42 [2,69; 32,98] < 0,001	4,57 [1,76; 11,89] 0,002	0,41 [0,22; 0,59] < 0,001
Reduktion der UPCR um ≥ 1,5 g/g gegenüber Baseline	13/38 (34,2)	4/36 (11,1)	4,22 [1,19; 14,99] 0,026	2,95 [1,08; 8,07] 0,035	0,22 [0,04; 0,40] 0,016
Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mind. eine Stufe	16/38 (42,1)	6/36 (16,7)	3,96 [1,24; 12,65] 0,020	2,39 [1,10; 5,21] 0,029	0,24 [0,05; 0,43] 0,014
Verbesserung der UPCR um mind. eine Stufe + Reduktion um ≥ 1 g/g ggü. Baseline	14/38 (36,8)	3/36 (8,3)	5,99 [1,60; 22,44] 0,008	3,72 [1,31; 10,58] 0,014	0,27 [0,10; 0,45] 0,002
Reduktion der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline	11/38 (28,9)	2/36 (5,6)	5,76 [1,32; 25,07] 0,020	4,18 [1,17; 14,91] 0,027	0,23 [0,07; 0,39] 0,006
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren. RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 2-1.2, 2-1.3, 2-1.4, 2-1.5, 2-1.6					

Die binäre Analyse bis Monat 6 bestätigte die Ergebnisse aus dem MMRM: Der Anteil der Patienten unter Iptacopan war hinsichtlich aller Operationalisierungen zur Analyse einer patientenrelevanten Verbesserung der UPCR statistisch signifikant höher als unter Placebo. So

erreichten mehr Patienten unter Iptacopan eine Reduktion der UPCR um 1 g/g bzw. um 1,5 g/g oder unterschritten präspezifizierte Grenzwerte (sog. Stufen). Zudem wiesen mehr Patienten unter Iptacopan eine 50 %ige Reduktion der UPCR auf.

Diese über alle Operationalisierungen hinweg statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, dass der Behandlungseffekt von Iptacopan auf die Reduktion der Proteinurie trotz des hohen Verzerrungspotenzials robust ist: Die hohe Effektstärke mit einem RR von teilweise über 4 ist nicht allein durch das hohe Verzerrungspotenzial zu erklären.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.3 Hämaturie – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts „Hämaturie“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	Das Vorliegen einer Hämaturie wurde zentral mit Teststreifen erfasst. Falls der Test positiv ausfiel, wurde das Ausmaß der Hämaturie mikroskopisch quantifiziert. Eine höhere Menge an Erythrozyten im Blut entspricht einer stärker ausgeprägten Hämaturie. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse bis Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> Binäre Analyse Anteil der Patienten ohne Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hämaturie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPEAR-C3G	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Jedoch bestehen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (Ungleichgewichte in einigen relevanten Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), weswegen das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Hämaturie“ als hoch bewertet wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hämaturie – binäre Analyse bis Monat 6

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämaturie – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Hämaturie – binäre Analyse bis Monat 6 (FAS)	Iptacopan (N = 38) n/N* (%)	Placebo (N = 36) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
keine Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF)	22/36 (61,1)	18/32 (56,3)	1,24 [0,47; 3,29] 0,660	1,09 [0,73; 1,63] 0,660	0,05 [-0,18; 0,29] 0,660
FAS: Full Analysis Set; HPF: Hauptgesichtsfeld (high power field); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; rbc: Erythrozyten (red blood cells); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren. RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 2-5.1					

Bei der Baseline-Erhebung wiesen bereits 13 Patienten im Iptacopan-Arm und 18 Patienten im Placebo-Arm keine Hämaturie auf (Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-1.3). Während diese Anzahl im Placebo-Arm bis Monat 6 ebenfalls 18 betrug, waren unter Iptacopan bis Monat 6 22 Patienten ohne Hämaturie. Der Anteil der Patienten ohne Hämaturie bis Monat 6 unterschied sich nicht in statistisch signifikantem Ausmaß zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.4 eGFR – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Nierenfunktion“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	Die eGFR wurde mit der CKD-EPI-Formel berechnet. Der Mittelwert der beiden eGFR-Werte bei den Visiten an Tag -15 und Tag 1 wurde in der Analyse als Baseline-Wert verwendet. Falls nur einer der beiden Werte verfügbar war, wurde dieser Wert in der Analyse als Baseline-Wert verwendet. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Filtration. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse bis Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> Binäre Analyse • Anteil der Patienten mit ≤ 15 % Reduktion der eGFR gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit ≤ 10 % Reduktion der eGFR gegenüber Baseline

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „eGFR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPEAR-C3G	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Jedoch bestehen sonstige das Verzerrungs-

potenzial beeinflussende Punkte (Ungleichgewichte in einigen relevanten Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), weswegen das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „eGFR“ als hoch bewertet wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

eGFR – binäre Analyse bis Monat 6

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „eGFR – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>eGFR – binäre Analyse bis Monat 6 (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38) n/N* (%)	Placebo (N = 36) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % gegenüber Baseline	34/38 (89,5)	32/36 (88,9)	1,05 [0,24; 4,57] 0,949	1,01 [0,85; 1,19] 0,951	0,00 [-0,14; 0,15] 0,950
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % gegenüber Baseline	31/38 (81,6)	26/36 (72,2)	1,72 [0,57; 5,18] 0,332	1,13 [0,87; 1,47] 0,351	0,10 [-0,10; 0,29] 0,339
eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren. RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 2-3.1, 2-3.2					

In beiden Behandlungsgruppen wies ein hoher Anteil an Patienten eine weitgehend unveränderte eGFR bis Monat 6 gegenüber Baseline, mit höchstens 15 % bzw. 10 % Verschlechterung, auf. Die Anteile der Patienten unterschieden sich dabei nicht in statistisch signifikantem Ausmaß zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.5 Kombiniertes Nierenendpunkt – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Kombiniertes Nierenendpunkt“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	Der kombinierte Nierenendpunkt erfasst diejenigen Patienten mit einer Responderanalyse, die bei stabiler oder verbesserter eGFR (Reduktion um höchstens 15 % bzw. 10 %) gleichzeitig eine Verbesserung in der UPCR (50 %ige Reduktion der UPCR) aufweisen. Das geometrische Mittel zweier UPCR-24h-Werte, die aus zwei verschiedenen 24-Stunden-Urinsammlungen bei jeder Visite (Baseline und Monat 6) gewonnen wurden, wurde als UPCR-24h-Messung verwendet. Die eGFR wurde mit der CKD-EPI-Formel berechnet. Der Mittelwert der beiden eGFR-Werte bei den Visiten an Tag -15 und Tag 1 wurde in der Analyse als Baseline-Wert verwendet. Falls nur einer der beiden Werte verfügbar war, wurde dieser Wert in der Analyse als Baseline-Wert verwendet. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Filtration. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse bis Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> Binäre Analyse • Anteil der Patienten mit ≤ 15 % Reduktion der eGFR und ≥ 50 % Reduktion der UPCR gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit ≤ 10 % Reduktion der eGFR und ≥ 50 % Reduktion der UPCR gegenüber Baseline

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kombinierter Nierenendpunkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPEAR-C3G	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Jedoch bestehen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (Ungleichgewichte in einigen relevanten Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), weswegen das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Kombinierter Nierenendpunkt“ als hoch bewertet wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Kombinierter Nierenendpunkt – binäre Analyse bis Monat 6

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombinierter Nierenendpunkt – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Kombinierter Nierenendpunkt) – binäre Analyse bis Monat 6 (FAS)	Iptacopan (N = 38) n/N* (%)	Placebo (N = 36) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % und der UPCR um ≥ 50 % gegenüber Baseline	11/38 (28,9)	2/36 (5,6)	5,76 [1,32; 25,07] 0,020	4,18 [1,17; 14,91] 0,027	0,23 [0,07; 0,39] 0,006
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % und der UPCR um ≥ 50 % gegenüber Baseline	10/38 (26,3)	2/36 (5,6)	5,03 [1,15; 21,99] 0,032	3,83 [1,06; 13,83] 0,040	0,20 [0,04; 0,36] 0,012
eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren. RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 2-2.1, 2-2.2					

Im kombinierten Nierenendpunkt zeigte sich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Iptacopan. Daher konnten unter Iptacopan mehr Patienten ihre UPCR deutlich verbessern und gleichzeitig ihre eGFR stabilisieren.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.6 Glomeruläre Entzündung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Glomeruläre Entzündung“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	Um die Progression der C3G zu untersuchen, wurden Nierenbiopsien histopathologisch untersucht, die an Tag -45, Tag 180 und Tag 360 (optional) der Studie entnommen wurden. Für die Krankheitsaktivität wurden die folgenden sieben Parameter jeweils mit 0 bis 3 Punkten bewertet: mesangiale Hyperzellularität, endokapilläre Proliferation, Morphologie der membranoproliferativen Glomerulonephritis, Leukozyteninfiltration, Sichelbildung, fibrinoide Nekrose und interstitielle Entzündung. Der daraus resultierende histologische Gesamtaktivitätswert kann folglich Ausprägungen zwischen 0 und 21 annehmen. Höhere Werte entsprechen einer stärker ausgeprägten glomerulären Entzündung (0 = keine Entzündung bis 21 = starke Entzündung). <u>Im Dossier werden die Ergebnisse bis Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> ANCOVA • Veränderung im histologischen Gesamtaktivitätswert gegenüber Baseline

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPEAR-C3G	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Jedoch bestehen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (Ungleichgewichte in einigen relevanten Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), weswegen das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Glomeruläre Entzündung“ als hoch bewertet wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Glomeruläre Entzündung – Veränderung ab Baseline im histologischen Gesamtaktivitätswert bis Monat 6

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung – Veränderung ab Baseline im Gesamtaktivitätswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung ab Baseline im Gesamtaktivitätswert bis Monat 6 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich
	Iptacopan (N = 38)	Placebo (N = 36)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
N'	37	36	
Baseline Mittelwert (SD)	10,0 (2,5)	9,0 (2,6)	
N'	33	34	
Tag 180 Mittelwert (SD)	7,6 (1,8)	8,1 (2,7)	
Tag 180: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-2,0 (0,4)	-1,1 (0,4)	-0,9 [-1,90; 0,18] 0,104
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error) Die ANCOVA wurde mit Behandlungsgruppen und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als feste Effekte und den Baseline-Werten als Kovariate berechnet Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Table 2-4.1			

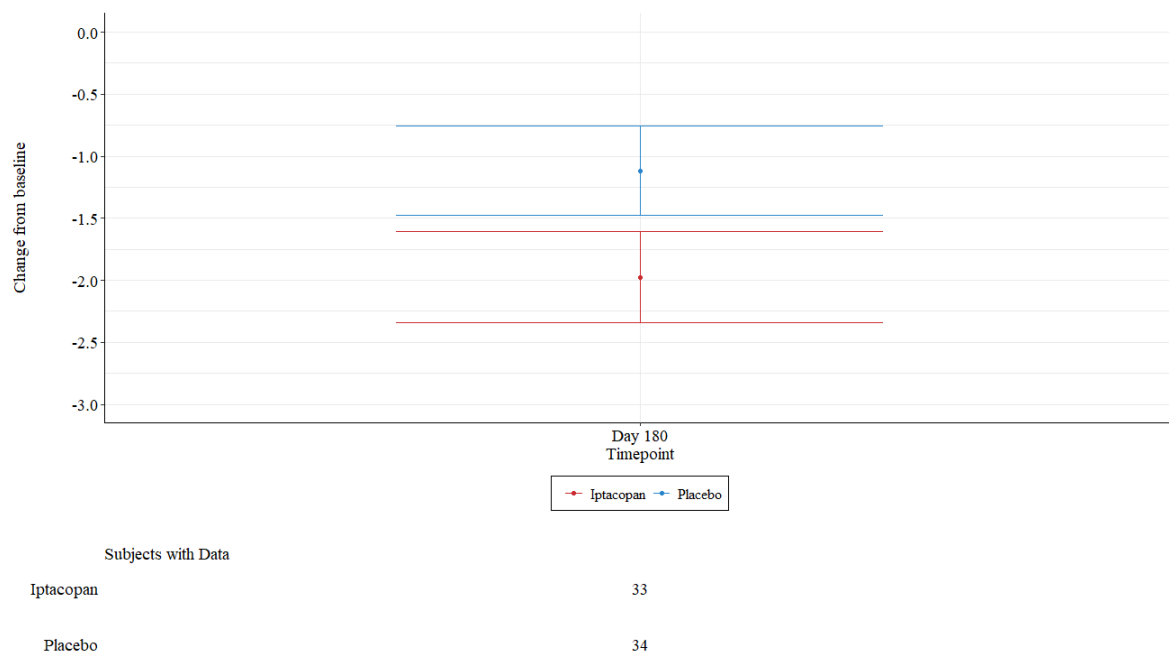


Abbildung 3: Zeitverlauf für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung – Veränderung ab Baseline im histologischen Gesamtaktivitätswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Figure 2-4.1

In beiden Behandlungsgruppen ging die glomeruläre Entzündung gemessen mit dem histologischen Gesamtaktivitätswert zwischen Baseline und Monat 6 zurück. Der Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline war zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.7 Fatigue – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Fatigue“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	Das Ausmaß der Fatigue und die dadurch bedingte Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen wurde mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen (Version 4) erhoben. Das Instrument besteht aus 13 Items, über die die Patienten ihre Beschwerden bezogen auf die vergangenen sieben Tage selbst berichten. Die einzelnen Items werden dabei auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr). Durch Berechnung der Mittelwerte der vorhandenen Antworten und Multiplikation mit 13 wird der FACIT-Fatigue-Score berechnet. Dieser kann demnach Werte zwischen 0 und 52 annehmen, wobei höhere Werte geringere Beschwerden anzeigen. Das Symptom „Fatigue“ wurde mit zwei Fragebögen erhoben: mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen und dem PGI-S. Der FACIT-Fatigue wurde jeweils vor dem PGI-S ausgefüllt. In der Studie APPEAR-C3G war die Reihenfolge der Fragebögen vorgegeben, und die Patienten durften weder davon abweichen noch Fragebögen überspringen. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse bis Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> Binäre Analyse • Anteil der Patienten mit Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline • <i>Ergänzend: Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline</i> MMRM • Im Anhang zu Modul 4 enthalten: Veränderung gegenüber Baseline (log-transformierte Mittelwerte zu den jeweiligen Visiten)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPEAR-C3G	hoch	ja	ja	Ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Jedoch bestehen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (Ungleichgewichte in einigen relevanten Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), weswegen das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Fatigue“ als hoch bewertet wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten FACIT-Fatigue

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten – FACIT-Fatigue

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		
FACIT-Fatigue (FAS)	Iptacopan (N = 38) n (%)	Placebo (N = 36) n (%)	Gesamt (N = 74) n (%)
Baseline	36 (94,7)	31 (86,1)	67 (90,5)
Tag 14	36 (94,7)	35 (97,2)	71 (95,9)
Tag 30	36 (94,7)	35 (97,2)	71 (95,9)
Tag 90	36 (94,7)	34 (94,4)	70 (94,6)
Tag 180	38 (100,0)	36 (100,0)	74 (100,0)
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit gültigem Wert			
Die Rücklaufquote ist der Anteil an Patienten mit verfügbaren Daten bei der jeweiligen Visite bezogen auf die gesamte Studienpopulation.			
Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-3.1			

FACIT-Fatigue – binäre Analyse bis Monat 6

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>FACIT-Fatigue – binäre Analyse bis Monat 6 (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38) n/N* (%)	Placebo (N = 36) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Hauptanalyse					
FACIT: Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline	1/36 (2,8)	1/31 (3,2)	0,85 [0,11; 6,39] 0,870	0,85 [0,12; 6,08] 0,871	-0,01 [-0,09; 0,08] 0,903
Ergänzende Analyse					
<i>FACIT: Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline</i>	<i>3/36 (8,3)</i>	<i>6/31 (19,4)</i>	<i>0,39 [0,09; 1,74] 0,218</i>	<i>0,45 [0,12; 1,65] 0,227</i>	<i>-0,10 [-0,27; 0,06] 0,213</i>
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren. RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 3-1.2, 3-1.3, 3-1.4					

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung wiesen bereits 19/36 (52,8 %) Patienten im Iptacopan-Arm und 15/31 (48,4 %) Patienten im Placebo-Arm so hohe Werte im FACIT-Fatigue-Fragebogen auf, dass für sie eine patientenrelevante Verbesserung während der Studie nicht möglich war.

Das Behandlungsziel der Studie bestand darin, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verschlechterung im FACIT-Fatigue-Fragebogen bis Monat 6 unterschied sich nicht in statistisch signifikantem Ausmaß zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Auch bezüglich der ergänzend dargestellten relevanten Verbesserung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.8 EQ-5D-5L VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D-5L VAS“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde mit dem Fragebogen EQ-5D erhoben. Bei der VAS (Skalenspannweite 0 = 100) zeigt eine Zunahme der Werte eine Verbesserung des Gesundheitszustands an. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse bis Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> Binäre Analyse • Anteil der Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline • <i>Ergänzend: Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline</i> MMRM • Im Anhang zu Modul 4 enthalten: Veränderung gegenüber Baseline (log-transformierte Mittelwerte zu den jeweiligen Visiten)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPEAR-C3G	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Jedoch bestehen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (Ungleichgewichte in einigen relevanten Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), weswegen das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „EQ-5D-5L VAS“ als hoch bewertet wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten EQ-5D-5L VAS

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten – EQ-5D-5L VAS

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		
EQ-5D-5L VAS (FAS)	Iptacopan (N = 38) n (%)	Placebo (N = 36) n (%)	Gesamt (N = 74) n (%)
Baseline	36 (94,7)	31 (86,1)	67 (90,5)
Tag 14	36 (94,7)	35 (97,2)	71 (95,9)
Tag 30	36 (94,7)	35 (97,2)	71 (95,9)
Tag 90	36 (94,7)	34 (94,4)	70 (94,6)
Tag 180	38 (100,0)	36 (100,0)	74 (100,0)

EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit gültigem Wert; VAS: Visuelle Analogskala
Die Rücklaufquote ist der Anteil an Patienten mit verfügbaren Daten bei der jeweiligen Visite bezogen auf die gesamte Studienpopulation.
Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-3.2

EQ-5D-5L VAS – binäre Analyse bis Monat 6

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>EQ-5D-5L VAS – binäre Analyse bis Monat 6 (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38) n/N* (%)	Placebo (N = 36) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Hauptanalyse					
EQ-5D-5L VAS: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline	3/36 (8,3)	1/31 (3,2)	1,74 [0,29; 10,37] 0,542	1,67 [0,30; 9,23] 0,554	0,05 [-0,06; 0,16] 0,404
Ergänzende Analyse					
EQ-5D-5L VAS: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline	6/36 (16,7)	3/31 (9,7)	1,89 [0,45; 7,88] 0,382	1,69 [0,51; 5,58] 0,386	0,08 [-0,08; 0,23] 0,312
EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren. RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 3-2.2, 3-2.3					

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung wiesen bereits 17/36 (47,2 %) Patienten im Iptacopan-Arm und 15/31 (48,4 %) Patienten im Placebo-Arm so hohe Werte auf der EQ-5D-5L VAS auf, dass für sie eine patientenrelevante Verbesserung während der Studie nicht möglich war.

Das Behandlungsziel der Studie bestand darin, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verschlechterung in der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L bis Monat 6 unterschied sich nicht in statistisch signifikantem Ausmaß zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Auch bezüglich der ergänzend dargestellten relevanten Verbesserung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.9 PGI-S – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „PGI-S“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	Mit dem PGI-S wurde der Schweregrad der Fatigue während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) erfasst. Ein höherer PGI-S-Wert entspricht somit einer stärker ausgeprägten Symptomatik. Das Symptom „Fatigue“ wurde mittels zweier Fragebögen erhoben: mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen und dem PGI-S. Der FACIT-Fatigue wurde jeweils vor dem PGI-S ausgefüllt. In der Studie APPEAR-C3G war die Reihenfolge der Fragebögen vorgegeben, und die Patienten durften weder davon abweichen noch Fragebögen überspringen. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse bis Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> Binäre Analyse • Anteil der Patienten mit Verschlechterung um ≥ 1 Punkt • Anteil der Patienten ohne Verschlechterung um ≥ 1 Punkt • <i>Ergänzend: Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 1 Punkt</i> MMRM • Im Anhang zu Modul 4 enthalten: Veränderung gegenüber Baseline (log-transformierte Mittelwerte zu den jeweiligen Visiten)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-S“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPEAR-C3G	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Jedoch bestehen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (Ungleichgewichte in einigen relevanten Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), weswegen das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „PGI-S“ als hoch bewertet wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten PGI-S

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten – PGI-S

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		
PGI-S (FAS)	Iptacopan (N = 38) n (%)	Placebo (N = 36) n (%)	Gesamt (N = 74) n (%)
Baseline	36 (94,7)	31 (86,1)	67 (90,5)
Tag 14	36 (94,7)	35 (97,2)	71 (95,9)
Tag 30	36 (94,7)	35 (97,2)	71 (95,9)
Tag 90	36 (94,7)	34 (94,4)	70 (94,6)
Tag 180	38 (100,0)	36 (100,0)	74 (100,0)

FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit gültigem Wert; PGI-S: Patient Global Impression of Severity
 Die Rücklaufquote ist der Anteil an Patienten mit verfügbaren Daten bei der jeweiligen Visite bezogen auf die gesamte Studienpopulation.
 Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-3.5

PGI-S – binäre Analyse bis Monat 6

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-S – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PGI-S – binäre Analyse bis Monat 6 (FAS)	Iptacopan (N = 38) n/N* (%)	Placebo (N = 36) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Hauptanalyse					
PGI-S: Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	5/36 (13,9)	4/31 (12,9)	1,08 [0,26; 4,45] 0,914	1,07 [0,30; 3,77] 0,915	0,01 [-0,15; 0,17] 0,914
PGI-S: Keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	31/36 (86,1)	27/31 (87,1)	0,92 [0,22; 3,81] 0,914	0,99 [0,82; 1,19] 0,913	-0,01 [-0,17; 0,15] 0,914
Ergänzende Analyse					
PGI-S: Verbesserung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	4/36 (11,1)	12/31 (38,7)	0,20 [0,06; 0,71] 0,013	0,28 [0,09; 0,83] 0,021	-0,27 [-0,48; -0,07] 0,008
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren. RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 3-5.2, 3-5.3, 3-5.4					

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung wiesen 15/36 (41,7 %) Patienten im Iptacopan-Arm gegenüber 10/31 (32,2 %) Patienten im Placebo-Arm so hohe Werte im PGI-S auf, dass für sie eine patientenrelevante Verbesserung während der Studie nicht möglich war.

Das Behandlungsziel der Studie bestand darin, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens einen Punkt bzw. ohne Verschlechterung um mindestens einen Punkt bis Monat 6 unterschied sich nicht in statistisch signifikantem Ausmaß zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Dieses Ergebnis unterstützt die Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Fragebogens, auch hier wurde keine Verschlechterung hinsichtlich des Symptoms „Fatigue“ bis Monat 6 festgestellt. Bezüglich der ergänzend dargestellten relevanten Verbesserung um mindestens einen Punkt bis Monat 6 gegenüber Baseline zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten im Placebo-Arm im Vergleich zu den Patienten unter Iptacopan.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	Der SF-36 ist eines der international gebräuchlichsten generischen Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien. Mit 36 Fragen, die sich auf den Zeitraum der letzten Woche beziehen, werden 8 Dimensionen von Gesundheit abgebildet: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und mentale Gesundheit. Eine Zunahme der Skalenwerte spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider. Man kann zwei Summenscores für die mentalen (MCS) und körperlichen (PCS) Komponenten des SF-36 berechnen. Die 8 Dimensionen des SF-36 fließen mit unterschiedlicher Gewichtung in den PCS- bzw. MCS-Score ein. Der SF-36 kann zusätzlich zu der Veränderung der Scores auch im Sinne einer patientenrelevanten Responderanalyse ausgewertet werden. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse bis Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> Binäre Analyse • PCS: Anteil der Patienten mit Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte gegenüber Baseline • MCS: Anteil der Patienten mit Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline • <i>Ergänzend: PCS: Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte gegenüber Baseline</i> • <i>Ergänzend: MCS: Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline</i> MMRM • Im Anhang zu Modul 4 enthalten: Veränderung gegenüber Baseline (log-transformierte Mittelwerte zu den jeweiligen Visiten)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPEAR-C3G	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Jedoch bestehen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (Ungleichgewichte in einigen relevanten Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), weswegen das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)“ als hoch bewertet wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten SF-36

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten – SF-36

APPEAR-C3G			
Behandlungsgruppen			
<i>SF-36 (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38) n (%)	Placebo (N = 36) n (%)	Gesamt (N = 74) n (%)
PCS			
Baseline	36 (94,7)	31 (86,1)	67 (90,5)
Tag 14	36 (94,7)	35 (97,2)	71 (95,9)
Tag 30	36 (94,7)	35 (97,2)	71 (95,9)
Tag 90	36 (94,7)	34 (94,4)	70 (94,6)
Tag 180	37 (97,4)	36 (100,0)	73 (98,6)
MCS			
Baseline	36 (94,7)	31 (86,1)	67 (90,5)
Tag 14	36 (94,7)	35 (97,2)	71 (95,9)
Tag 30	36 (94,7)	35 (97,2)	71 (95,9)
Tag 90	36 (94,7)	34 (94,4)	70 (94,6)
Tag 180	37 (97,4)	36 (100,0)	73 (98,6)
FAS: Full Analysis Set; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36 Die Rücklaufquote ist der Anteil an Patienten mit verfügbaren Daten bei der jeweiligen Visite bezogen auf die gesamte Studienpopulation. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 1-3.3, 1-3.4			

SF-36 – binäre Analyse bis Monat 6

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>SF-36 – binäre Analyse bis Monat 6 (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38) n/N* (%)	Placebo (N = 36) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
PCS					
Hauptanalyse					
Verschlechterung um ≥ 9,4 Punkte gegenüber Baseline	0/36 (0,0)	1/31 (3,2)	0,43 [0,04; 4,94] 0,495	0,44 [0,04; 4,77] 0,498	-0,03 [-0,09; 0,03] 0,321
<i>Ergänzende Analyse</i>					
Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte gegenüber Baseline	0/36 (0,0)	1/31 (3,2)	0,39 [0,03; 4,60] 0,455	0,42 [0,04; 4,21] 0,458	-0,03 [-0,10; 0,03] 0,293
MCS					
Hauptanalyse					
Verschlechterung um ≥ 9,6 Punkte gegenüber Baseline	4/36 (11,1)	3/31 (9,7)	1,08 [0,22; 5,45] 0,923	1,07 [0,27; 4,32] 0,923	0,01 [-0,14; 0,15] 0,923
<i>Ergänzende Analyse</i>					
Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte gegenüber Baseline	3/36 (8,3)	4/31 (12,9)	0,61 [0,13; 2,98] 0,542	0,65 [0,16; 2,63] 0,543	-0,05 [-0,20; 0,10] 0,547
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36 OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren. RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 3-3.2, 3-3.3, 3-4.2, 3-4.3					

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung wies auf der PCS-Skala lediglich 1/31 (3,2 %) Patient im Placebo-Arm so hohe Werte auf, dass für ihn eine patientenrelevante Verbesserung während der Studie nicht möglich war. Bezüglich ihres Ergebnisses auf der MCS-Skala konnten sich 4/36 (11,1 %) Patienten unter Iptacopan und 2/31 (6,5 %) Patienten unter Placebo aufgrund ihrer hohen Baseline-Werte nicht relevant verbessern.

Das Behandlungsziel der Studie bestand darin, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verschlechterung bis Monat 6 unterschied sich

weder für die PCS-Skala noch für die MCS-Skala des SF-36 statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Auch bezüglich einer ergänzend dargestellten relevanten Verbesserung zeigte sich in keiner der beiden Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.11 Nebenwirkungen (UE) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „Nebenwirkungen (UE)“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	Die Untersuchungen zu Nebenwirkungen bestanden aus dem Erfassen aller UE und aller SUE sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite vom Arzt durch nicht-direktive Befragung des Patienten ermittelt. Zudem konnten (S)UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. Im Prüfplan waren Kriterien für klinisch bemerkenswerte abnormale Werte definiert. (S)UE wurden nach MedDRA kodiert. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse bis Monat 6 für diesen Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> • die Inzidenz der Gesamtraten von UE, SUE, schweren UE (Schweregrad ≤ 3), Studienabbrüchen aufgrund von UE • die Inzidenz von UE nach SOC und PT ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe liegt • die Inzidenz von SUE nach SOC und PT ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe liegt^a • die Inzidenz von schweren UE (Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe liegt^a • die Inzidenz von UE, die zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT (deskriptiv)^b • die Inzidenz von UE, SUE, schweren UE von besonderem Interesse (Thrombozyten erniedrigt, Überempfindlichkeit, Infektionen durch verkapselte Bakterien, Malignität, schwerwiegende oder schwere Infektionen, testikuläre Auswirkungen, Veränderungen der Schilddrüse) a: In der Studie APPEAR-C3G trat kein SUE oder schweres UE bei mindestens 5 % der Patienten auf. b: In der Studie APPEAR-C3G traten keine UE, die zum Studienabbruch führten, auf.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPEAR-C3G	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Jedoch bestehen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (Ungleichgewichte in einigen relevanten Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), weswegen das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Nebenwirkungen (UE)“ als hoch bewertet wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtraten UE – binäre Analyse bis Monat 6

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Gesamtraten UE – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>Gesamtraten UE – binäre Analyse bis Monat 6 (SAF)</i>	Iptacopan (N = 38) n (%)	Placebo (N = 36) n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Jegliche UE	29 (76,3)	24 (66,7)	1,61 [0,58; 4,47] 0,359	1,14 [0,86; 1,53] 0,363	0,10 [-0,11; 0,30] 0,356
Jegliche SUE	3 (7,9)	1 (2,8)	3,00 [0,30; 30,26] 0,352	2,84 [0,31; 26,08] 0,356	0,50 [-0,05; 0,15] 0,321
Jegliche schwere UE	2 (5,3)	1 (2,8)	1,94 [0,17; 22,42] 0,594	1,89 [0,18; 20,00] 0,595	0,02 [-0,06; 0,11] 0,584
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor. RR und RD wurden aus einer Vierfeldertafel berechnet (mit Wald-KI und p-Wert). Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 4-1					

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Gesamtraten an UE traten in jeder Kategorie in beiden Behandlungsgruppen bis Monat 6 ähnlich häufig auf. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE nach SOC und PT – binäre Analyse bis Monat 6

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE nach SOC und PT – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>UE nach SOC und PT – binäre Analyse bis Monat 6 (SAF)</i>	Iptacopan (N = 38) n (%)	Placebo (N = 36) n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (10,5)	1 (2,8)	4,12 [0,44; 38,74] 0,216	3,79 [0,44; 32,32] 0,223	0,08 [-0,03; 0,19] 0,173
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (13,2)	7 (19,4)	0,63 [0,18; 2,19] 0,466	0,68 [0,24; 1,94] 0,467	-0,06 [-0,23; 0,11] 0,464
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (47,4)	13 (36,1)	1,59 [0,63; 4,04] 0,328	1,31 [0,76; 2,27] 0,332	0,11 [-0,11; 0,34] 0,323
COVID-19	8 (21,1)	6 (16,7)	1,33 [0,41; 4,31] 0,631	1,26 [0,49; 3,28] 0,632	0,04 [-0,13; 0,22] 0,629
Nasopharyngitis	4 (10,5)	1 (2,8)	4,12 [0,44; 38,74] 0,216	3,79 [0,44; 32,32] 0,223	0,08 [-0,03; 0,19] 0,173
Untersuchungen	10 (26,3)	4 (11,1)	2,86 [0,81; 10,13] 0,104	2,37 [0,82; 6,88] 0,113	0,15 [-0,02; 0,33] 0,086
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	5 (13,2)	1 (2,8)	5,30 [0,59; 47,82] 0,137	4,74 [0,58; 38,61] 0,146	0,10 [-0,02; 0,22] 0,090
Erkrankungen des Nervensystems	3 (7,9)	5 (13,9)	0,53 [0,12; 2,41] 0,412	0,57 [0,15; 2,21] 0,415	-0,06 [-0,02; 0,08] 0,407
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAF: Safety Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor. RR und RD wurden aus einer Vierfeldertafel berechnet (mit Wald-KI und p-Wert). Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 4-2					

Bezüglich der absoluten und relativen Häufigkeiten der in der Studie aufgetretenen UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE von besonderem Interesse – binäre Analyse bis Monat 6

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>UE von besonderem Interesse – binäre Analyse bis Monat 6 (SAF)</i>	Iptacopan (N = 38) n (%)	Placebo (N = 36) n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse ^a					
Infektionen durch verkapselte Bakterien	2 (5,3)	1 (2,8)	1,94 [0,17; 22,42] 0,594	1,89 [0,18; 20,00] 0,595	0,02 [-0,06; 0,11] 0,584
Veränderungen der Schilddrüse	0 (0,0)	1 (2,8)	0,31 [0,01; 7,79] 0,474	0,32 [0,01; 7,52] 0,476	-0,03 [-0,08; 0,03] 0,310
Schwerwiegende UE von besonderem Interesse					
Schwerwiegende Infektionen	2 (5,3)	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,80] 0,304	4,74 [0,24; 95,55] 0,310	0,05 [-0,02; 0,12] 0,146
Schwere UE von besonderem Interesse					
Schwere Infektionen	1 (2,6)	0 (0,0)	2,92 [0,12; 74,03] 0,516	2,85 [0,12; 67,68] 0,518	0,03 [-0,02; 0,08] 0,311
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Set; UE: Unerwünschtes Ereignis OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor. RR und RD wurden aus einer Vierfeldertafel berechnet (mit Wald-KI und p-Wert). Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. a: In der Tabelle sind alle präspezifizierten UE von besonderem Interesse aufgeführt, die bei mindestens einem Patienten aufgetreten sind. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 4-6					

Bezüglich der absoluten und relativen Häufigkeiten der in der Studie aufgetretenen UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.12 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3. ¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4 -57 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt APPEAR-C3G	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Kortikosteroide/Mycophenolsäure	C3G-Subtyp	Baseline UPCr	Baseline Proteinurie	Baseline eGFR (1)	Baseline eGFR (2)	Baseline C3	Jahre seit Diagnose	Alter bei Diagnose	Hypertension
Mortalität														
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität														
Proteinurie	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Nierenfunktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
eGFR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Glomeruläre Entzündung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hämaturie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACIT-Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGI-S	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
SF-36	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen														
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SF-36: Short Form 36; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala														

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-58 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für APPEAR-C3G

Endpunkt APPEAR-C3G	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Kortikosteroide/My- cophenolsäure	C3G-Subtyp	Baseline UPCR	Baseline Proteinurie	Baseline eGFR (1)	Baseline eGFR (2)	Baseline C3	Jahre seit Diagnose	Alter bei Diagnose	Hypertension
Mortalität														
Gesamtüberleben	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Morbidität														
<i>Proteinurie – Anteil Patienten mit</i>														
Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g	0,083	0,137	0,752	0,856	0,984	0,652	0,149	0,977	0,927	0,430	0,362	0,511	0,028	0,858
Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g	0,317	0,310	0,890	n. b.	0,898	0,598	0,292	0,900	0,436	n. b.	0,671	0,747	0,100	0,811
Verbesserung der UPCR um mind. eine Stufe	0,220	0,321	0,576	0,678	0,948	0,414	0,659	0,377	0,905	0,213	0,147	0,347	0,150	0,602
Verbesserung um mind. eine Stufe + Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g	n. b.	0,408	0,532	0,262	0,750	0,316	0,523	0,949	0,734	n. b.	0,617	0,454	0,106	n. b.
Reduktion der UPCR um ≥ 50 %	n. b.	0,467	0,824	n. b.	0,716	n. b.	n. b.	0,599	0,366	n. b.	n. b.	0,302	n. b.	n. b.
<i>Nierenfunktion – Anteil Patienten mit</i>														
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % + Reduktion der UPCR um ≥ 50 %	n. b.	0,467	0,824	n. b.	0,716	n. b.	n. b.	0,599	0,366	n. b.	n. b.	0,302	n. b.	n. b.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt APPEAR-C3G	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Kortikosteroide/My- cophenolsäure	C3G-Subtyp	Baseline UPCR	Baseline Proteinurie	Baseline eGFR (1)	Baseline eGFR (2)	Baseline C3	Jahre seit Diagnose	Alter bei Diagnose	Hypertension
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % + Reduktion der UPCR um ≥ 50 %	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,432	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>eGFR – Anteil Patienten mit</i>														
Reduktion der eGFR um ≤ 15 %	0,697	0,851	0,389.	0,588	0,093	0,543	0,383	0,249	0,610	0,142	0,185	0,965	0,704	0,290
Reduktion der eGFR um ≤ 10 %	0,719	0,630	0,146	0,237	0,127	0,844	0,904	0,534	0,893	0,679	0,079	0,335	0,100	0,526
<i>Glomeruläre Entzündung</i>														
Veränderung ab Baseline	0,451	0,493	0,338	0,285	0,079	0,494	0,707	0,531	0,773	0,518	0,528	0,382	0,810	0,842
<i>Hämaturie</i>														
Anteil Patienten ohne Hämaturie	0,725	0,890	0,835	0,730	0,685	0,232	0,121	0,670	0,844	0,521	0,566	0,849	0,447	0,322
<i>Fatigue – Anteil Patienten mit</i>														
Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>EQ-5D-5L VAS – Anteil Patienten mit</i>														
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>PGI-S – Anteil Patienten mit/ohne</i>														
Verschlechterung um ≥ 1 Punkt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
<i>SF-36 PCS – Anteil Patienten mit</i>														
Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>SF-36 MCS – Anteil Patienten mit</i>														

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt APPEAR-C3G	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Kortikosteroide/My- cophenolsäure	C3G-Subtyp	Baseline UPCR	Baseline Proteinurie	Baseline eGFR (1)	Baseline eGFR (2)	Baseline C3	Jahre seit Diagnose	Alter bei Diagnose	Hypertension
Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Nebenwirkungen														
<i>Gesamtraten</i>														
Jegliche UE	0,025	0,102	0,223	0,070	0,091	0,762	0,881	0,235	0,169	0,788	0,950	0,748	0,782	0,883
Jegliche SUE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Jegliche schwere UE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>UE von besonderem Interesse</i>														
Infektion durch verkapselte Bakt.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerw. oder schwere Infektion	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Veränderungen der Schilddrüse	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; MCS: Mental Component Summary; n. b.: nicht berechnet; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UPCR: Urin- Protein- Kreatinin-Ratio; VAS: Visuelle Analogskala Subgruppenanalysen werden nur für Subgruppenfaktoren mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe dargestellt. Zusätzlich wird für binäre Parameter die Subgruppenanalyse nur dargestellt, falls es mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer Subgruppe gibt.														

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der Studie APPEAR-C3G keine weiteren RCT für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet vorlagen.

Subgruppenanalysen werden nur für Subgruppenfaktoren mit mindestens zehn Patienten in jeder Subgruppe dargestellt. Zusätzlich wird für binäre Parameter die Subgruppenanalyse nur dargestellt, falls es mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Subgruppe gibt.

Die Ergebnisse werden nur für diejenigen Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind dem Anhang zu diesem Modul zu entnehmen. Aus der Vielzahl der Kombinationen aus Subgruppen und Endpunkten ergaben sich multiple statistische Tests. Trotz der Multiplizität wurden alle statistischen Tests ohne Adjustierung des Signifikanzniveaus durchgeführt.

Proteinurie – Anteil an Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g nach Alter bei Diagnose

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Proteinurie – Anteil an Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g nach Alter bei Diagnose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>Anteil an Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g nach Alter bei Diagnose (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38)	Placebo (N = 36)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
< 18 Jahre, N	15	6			
≥ 18 Jahre, N	23	30			
Anteil an Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g					
Interaktionstest	p = 0,028				
< 18 Jahre, n (%)	6 (40,0)	2 (33,3)	0,98 [0,12; 7,90] 0,987	1,08 [0,30; 3,81] 0,908	0,03 [-0,43; 0,49] 0,909
≥ 18 Jahre, n (%)	14 (60,9)	2 (6,7)	20,71 [4,21; 101,97] < 0,001	7,53 [2,23; 25,41] 0,001	0,54 [0,33; 0,75] < 0,001
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio					
OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren.					
RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet.					
Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 5-2.1.2					

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Proteinurie – Anteil an Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g nach Alter bei Diagnose“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter bei Diagnose hin.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Nebenwirkungen – Gesamtraten jeglicher UE nach Altersgruppe

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Gesamtraten jeglicher UE nach Altersgruppe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>Jegliche UE nach Altersgruppe (SAF)</i>	Iptacopan (N = 38)	Placebo (N = 36)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
< Median, N	21	9			
≥ Median, N	17	27			
Jegliche UE					
Interaktionstest	p = 0,025				
< Median, n (%)	17 (81,0)	3 (33,3)	8,50 [1,46; 49,54] 0,017	2,43 [0,94; 6,26] 0,066	0,48 [0,13; 0,83] 0,008
≥ Median, n (%)	12 (70,6)	21 (77,8)	0,69 [0,17; 2,73] 0,593	0,91 [0,63; 1,31] 0,605	-0,07 [-0,34; 0,20] 0,598
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Set; UE: Unerwünschtes Ereignis OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor. RR und RD wurden aus einer Vierfeldertafel berechnet (mit Wald-KI und p-Wert). Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 5-4.1					

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Gesamtraten jeglicher UE nach Altersgruppe“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter hin.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie APPEAR-C3G (CLNP023B12301):

- Studienberichte (2, 31)
- Studienregistereinträge (32-34)
- Publikation (35)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die doppelblinde Behandlungsphase der randomisierten kontrollierten Studie APPEAR-C3G herangezogen. Ausschließlich die Behandlungsdaten der erwachsenen Studienteilnehmer über sechs Monate liegen der Bewertung zugrunde.

Für die relevante Patientenpopulation (Zielpopulation) der Studie APPEAR-C3G wurden relevante Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt. Außerdem wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten *Mortalität* (Gesamtmortalität), *Morbidität* (Proteinurie, Hämaturie, eGFR, glomeruläre Entzündung, FACIT-Fatigue, EQ-5D-5L VAS, PGI-S), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* (SF-36) und *Nebenwirkungen* (UE) berichtet. Die gewählten Endpunkte und deren Operationalisierungen wurden, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, als patientenrelevant eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund mehrerer Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten zwischen den Behandlungsgruppen sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

Somit liefert die Studie APPEAR-C3G eine eingeschränkte Aussagekraft und ist für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Iptacopan bedingt geeignet. Aufgrund der gegebenen Ergebnissicherheit können die Ergebnisse aus dieser RCT (Evidenzstufe 1b) als **Anhaltspunkt** bewertet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der Bewertung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Iptacopan liegt die randomisierte kontrollierte Studie APPEAR-C3G zugrunde. Aufgrund der Evidenzstufe 1b bei gleichzeitig hohem Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse als Anhaltspunkt einzustufen.

Die rekrutierte Population ist weitestgehend repräsentativ für die C3G-Population, die aufgrund ihrer hohen Proteinurie ($> 1 \text{ g/g}$) ein Risiko für eine Krankheitsprogression hat. Der mittlere Ausgangswert der Proteinurie lag im nephrotischen Bereich ($\geq 3 \text{ g/g}$), einem häufigen klinischen Phänotyp bei C3G, obwohl 45 % der Teilnehmer eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolsäure und/oder Kortikosteroiden erhielten. Der mittlere (SD) Ausgangswert der Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) betrug 3,26 (2,306) bei den Teilnehmern, die Immunsuppressiva erhielten, und 3,51 (1,873) bei denjenigen, die keine Immunsuppressiva einnahmen (2). Die eGFR-Werte der Patienten betrugen zu Baseline durchschnittlich ca. $90 - 100 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und lagen damit noch im unauffälligen Bereich. Während die Proteinurie ein klinisches Symptom ist und die aktuelle Schädigung der Niere abbildet, stellt die eGFR ein Maß für die vorhandene Reservefunktion der Niere dar. Es ist davon auszugehen, dass die C3G-Erkrankung der Studienpatienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung zwar bereits fortgeschritten war, aber die noch hohen eGFR-Werte die vermutlich bereits vorhandene strukturelle Schädigung der Niere maskierten.

In den patientenberichteten Endpunkten zeigt sich, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung von krankheitsassoziierten Symptomen wie z. B. Fatigue noch nicht stark betroffen waren. Als patientenberichtete Endpunkte wurden die Fragebögen FACIT-Fatigue, EQ-5D-5L VAS, SF-36 und PGI-S (in dieser Reihenfolge) von den Patienten ausgefüllt. Je nach Endpunkt erreichten bis zu 50 % der Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung so hohe Werte auf den Skalen, dass es nicht möglich war, während der Studie noch eine weitere Verbesserung zu erzielen.

Die doppelblinde Behandlung mit Studienmedikation erfolgte über sechs Monate. Nahezu alle Patienten ($> 97 \%$) erhielten zusätzlich RAS-Inhibitoren.

Das Behandlungsziel der Studie bestand darin, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Deswegen wurde die patientenrelevante Verbesserung in den oben erwähnten Endpunkten zwar wie geplant analysiert, aber im vorliegenden Modul 4 nur ergänzend dargestellt. Als Hauptanalyse wird die patientenrelevante Verschlechterung in diesen Endpunkten dargestellt. Für die patientenrelevanten, zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (siehe Tabelle 4-72).

Hauptanalyse

Ergebnisse zur Mortalität

In der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf.

Ergebnisse zur Morbidität

In der Endpunktkategorie *Morbidität* zeigt sich sowohl hinsichtlich der Reduktion der UPCR als auch im kombinierten Nierenendpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Iptacopan. Dieser Effekt war in allen Operationalisierungen der beiden Endpunkte nachweisbar und teilweise sehr deutlich ausgeprägt ($RR > 4$, siehe Tabelle 4-72). In den weiteren Endpunkten dieser Endpunktkategorie zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Endpunktkategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie *Nebenwirkungen* zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergänzende Analyse zu Verbesserungen in patientenberichteten Endpunkten*Ergebnisse zur Morbidität*

In der Endpunktkategorie *Morbidität* zeigt sich in der ergänzend dargestellten Operationalisierung des PGI-S ein statistisch signifikanter Nachteil für Iptacopan, der sich jedoch in den Operationalisierungen der Hauptanalyse nicht bestätigt. In den weiteren Endpunkten dieser Endpunktkategorie zeigen sich bezüglich der ergänzend dargestellten Operationalisierungen analog zur Hauptanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Endpunktkategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* zeigen sich bezüglich der ergänzend dargestellten Operationalisierungen wie schon in der Hauptanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (Analyse bis Monat 6)

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan vs. Placebo	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
HAUPTANALYSE		
Mortalität		
In der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf.		
Morbidität		
Veränderung der UPCR ab Baseline	MD: -0,5 [-0,72; -0,22]	< 0,001
	Hedges' g: -0,87 [-1,35; -0,40]	< 0,001
Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	RR: 4,57 [1,76; 11,89]	0,002
Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g gegenüber Baseline	RR: 2,95 [1,08; 8,07]	0,035
Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mind. eine Stufe ^b	RR: 2,39 [1,10; 5,21]	0,029
Verbesserung der UPCR um mind. eine Stufe ^b + Reduktion um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	RR: 3,72 [1,31; 10,58]	0,014
Reduktion der UPCR um ≥ 50 % gegenüber Baseline	RR: 4,18 [1,17; 14,91]	0,027
Keine Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF)	RR: 1,09 [0,73; 1,63]	0,660
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % gegenüber Baseline	RR: 1,01 [0,85; 1,19]	0,951
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % gegenüber Baseline	RR: 1,13 [0,87; 1,47]	0,351
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % und der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline	RR: 4,18 [1,17; 14,91]	0,027
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % und der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline	RR: 3,83 [1,06; 13,83]	0,040
Veränderung des histologischen Gesamtaktivitätswerts ab Baseline	MD: -0,9 [-1,90; 0,18]	0,104
FACIT-Fatigue: Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,85 [0,12; 6,08]	0,871
EQ-5D-5L VAS: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline	RR: 1,67 [0,30; 9,23]	0,554
PGI-S: Keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 0,99 [0,82; 1,19]	0,913
PGI-S: Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 1,07 [0,30; 3,77]	0,915
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS: Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,44 [0,04; 4,77]	0,498
SF-36 MCS: Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 1,07 [0,27; 4,32]	0,923
Nebenwirkungen^c		
Jegliche UE	RR: 1,14 [0,86; 1,53]	0,363
Jegliche SUE	RR: 2,84 [0,31; 26,08]	0,356
Jegliche schwere UE	RR: 1,89 [0,18; 20,00]	0,595
In der Studie APPEAR-C3G traten keine UE, die zum Behandlungsabbruch führten, auf.		

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan vs. Placebo	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
ERGÄNZENDE ANALYSEN^d		
Morbidität		
FACIT-Fatigue: Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,45 [0,12; 1,65]	0,227
EQ-5D-5L VAS: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline	RR: 1,69 [0,51; 5,58]	0,386
PGI-S: Verbesserung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 0,28 [0,09; 0,83]	0,021
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS: Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,42 [0,04; 4,21]	0,458
SF-36 MCS: Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,65 [0,16; 2,63]	0,543
eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HPF: Hauptgesichtsfeld (High-Power Field); KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechnet; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio; VAS: Visuelle Analogskala a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3 b: Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mindestens eine Stufe bedeutet eine Verbesserung von $\geq 3,5$ g/g zu $< 3,5$ g/g, von $\geq 3,0$ g/g zu $< 3,0$ g/g und/oder von $\geq 1,0$ g/g zu $< 1,0$ g/g. c: Hier werden zusammenfassend die Ergebnisse für UE-Gesamtraten berichtet. Auch bei den Einzelergebnissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird deswegen auf ihre Darstellung an dieser Stelle verzichtet. d: Bei folgenden Patienten (n(%)) pro Behandlungsgruppe (I vs. P) war hinsichtlich des jeweiligen Endpunkts überhaupt eine Verbesserung möglich: FACIT-Fatigue – I: 17 (44,7 %), P: 16 (44,4 %); EQ-5D-5L VAS – I: 19 (50,0 %), P: 16 (44,4 %); PGI-S – I: 21 (55,3 %), P: 21 (58,3 %); SF-36 PCS – I: 36 (94,7 %), P: 30 (83,3 %); SF-36 MCS – I: 32 (84,2 %), P: 29 (80,6 %) (siehe auch Tabelle 4-14).		

Für Iptacopan zeigt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** in der vorliegenden Indikation.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit C3G, die mit einem RAS-Inhibitor behandelt werden oder Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist	nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis. Fachinformation Fabhalta. 2025.
2. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy. Clinical Study Report (interim CSR for adult data). 2024.
3. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 31.03.2025 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Fabhalta - Iptacopan" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 19. November 2024. 2024.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 7.0. 2023.
6. Novartis. Seltene Nierenerkrankungen 2025 [Available from: <https://www.seltene-nierenerkrankungen.de/>].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-188. LNP023 zur Behandlung der C3-Glomerulopathie. 2020.
8. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL). Interdisziplinäre S2k-Leitlinie - Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen - Langfassung. 1. Auflage. 2021.
9. Dantas M, Barros Silva GE, Moyses-Neto M. Foamy urine in nephrotic syndrome. Clin Kidney J. 2013;6(3):341.
10. Sidhu R, Proudfoot C, Pannagl K, Ndife B, Smeets S, Murphy K, et al. Self-reported quality of life in complement 3 glomerulopathy patients delineated by CKD stage: a real-world, multi-country survey. WCN; April 13-16; Buenos Aires 2024.
11. Adelphi Real World. Complement 3 Glomerulopathy (C3G) Disease Specific Programme (DSP) Report. Prepared for Novartis. 2022.
12. Li W, Wang Y, Han Z, Luo C, Zhang C, Xiong J. Apolipoprotein e mutation and double filtration plasmapheresis therapy on a new Chinese patient with lipoprotein glomerulopathy. Kidney Blood Press Res. 2014;39(4):330-9.
13. Zhang M, Yang D, Wang W, Zhao F, Zhang X, Li X. Pneumocystis pneumonia secondary to intensive immunosuppression treatment for anti-GBM disease complicated

- with IgA nephropathy: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(45):e27728.
14. Caravaca-Fontan F, Praga M, GLOSEN-Group. Proteinuria as a Surrogate Predictor of Kidney Failure in Both C3 Glomerulopathy and Primary Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. *ASN* October 23-27; San Diego2024.
 15. Caravaca-Fontan F, Diaz-Encarnacion M, Cabello V, Ariceta G, Quintana LF, Marco H, et al. Longitudinal change in proteinuria and kidney outcomes in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(7):1270-80.
 16. Nester C, Breheny P, Hall M, Charney A, Lefkowitz M, Trapani A, et al. MO136RELATIONSHIP BETWEEN UPCR AND EGFR IN C3 GLOMERULOPATHY. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36(Supplement_1).
 17. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):84-104.
 18. Levey AS, Titan SM, Powe NR, Coresh J, Inker LA. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2020;15(8):1203-12.
 19. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(6):1003-9.
 20. 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.
 21. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Matsushita K, Astor BC, Carrero JJ, et al. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of Observational Data. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2019;30(9):1746-55.
 22. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2019;30(9):1735-45.
 23. 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.
 24. Caravaca-Fontan F, Lucientes L, Serra N, Cavero T, Rodado R, Ramos N, et al. C3 glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy: impact of chronic histologic lesions and beneficial effects of clone-targeted therapies. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(11):2128-37.
 25. Caravaca-Fontan F, Trujillo H, Alonso M, Diaz-Encarnacion 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.

26. 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.
27. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79.
28. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
29. VanReenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1. 2015.
30. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *British Medical Journal*. 1992;305(6846):160-4.
31. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy. Clinical Study Report (Final CSR for adult data). 2024.
32. ClinicalTrials.gov. NCT04817618. Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients with C3 Glomerulopathy. (APPEAR-C3G) 2021 [updated 09.08.2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04817618?cond=C3G&intr=iptacopan&term=APPEAR-C3G&rank=1>.
33. EU Clinical Trials Register. EudraCT Number: 2020-004589-21. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy 2021 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004589-21>.
34. ICTRP. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Iptacopan (LNP023) in Complement 3 Glomerulopathy 2021 [updated 19.08.2024. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04817618>.
35. 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.
36. Wong E, Nester C, Caverio 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1)

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPEAR-C3G (CLNP023B12301)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von Iptacopan (200 mg b.i.d.) im Vergleich zu Placebo bei der Reduzierung der Proteinurie nach 6-monatiger Behandlung von Patienten mit nativer C3G.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie CLNP023B12301 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Studienpopulation bestand aus zwei Kohorten, wobei die Kohorte der Erwachsenen (18 – 60 Jahre) im Verhältnis 1:1 (Iptacopan:Placebo) und die Kohorte der Jugendlichen (12 – 17 Jahre) im Verhältnis 2:1 (Iptacopan:Placebo) randomisiert wurden. Die erwachsenen Patienten wurden zusätzlich hinsichtlich ihrer Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure (ja vs. nein) stratifiziert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es zwei globale Amendments zum Studienprotokoll: 15 NOV 2022 Der Hauptzweck dieses Amendments bestand darin, der Studie eine separate Kohorte für jugendliche Teilnehmer (Alter 12 – 17 Jahre) mit C3G hinzuzufügen. Darüber hinaus gab es einige Änderungen an der Studiendurchführung oder den Beurteilungen für die Hauptkohorte (Erwachsene). 22 JAN 2024 Diese Änderung zielt darauf ab, (i) das Protokoll an neue Informationen in Übereinstimmung mit der jährlichen Investigator's Brochure anzupassen, (ii) die Stichprobengröße der jugendlichen Teilnehmer von 15 auf 24 zu erhöhen, (iii) die Hilfsarzneimittel (AxMPs) und ihre Unbedenklichkeitsberichte im Einklang mit der EU-Verordnung Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen zu aktualisieren, und (iv) einige Klarstellungen in Bezug auf Formulierungen in verschiedenen Abschnitten des Protokolls vorzunehmen. Die Erhöhung des Stichprobenumfangs bietet eine bessere Möglichkeit, die Sicherheit von Iptacopan bei jugendlichen C3G-Patienten zu bewerten, einschließlich der kardiovaskulären Funktion. Darüber hinaus gab es drei zusätzliche lokale Amendments zum Studienprotokoll: Am 27 AUG 2021 gab es ein für China gültiges Amendment zur Klärung der Hämaturiemessung und der Analyse des Biopsiegewebes. Am 01 NOV 2021 gab es eine für Indien gültiges Amendment, wonach in Übereinstimmung mit der indischen Gesundheitsbehörde der Einsatz von Mycophenolsäure bei indischen Patienten in der Studie verboten wurde. Am 21 JUL 2023 gab es ein für Deutschland gültiges Amendment, wonach in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Übereinstimmung mit der Deutschen Ethikkommission die jugendlichen Studienteilnehmer eine Entwicklungsstufe entsprechend Tanner-Stadium IV oder V erreicht haben müssen, um in die Studie aufgenommen werden zu können.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. Bevor eine studienspezifische Bewertung durchgeführt wird, muss eine unterzeichnete Einverständniserklärung eingeholt werden. 2. Männliche und weibliche Teilnehmer, die zum Zeitpunkt des Screenings ≥ 12 und ≤ 60 Jahre alt sind. Nur in Deutschland müssen jugendliche Teilnehmer zum Zeitpunkt des Screenings auch das Tanner-Stadium IV oder V erreicht haben. 3. Die Patienten müssen in der Lage sein, mit dem Prüfarzt zu kommunizieren und die Anforderungen der Studie zu verstehen und einzuhalten. 4. Diagnose von C3G, bestätigt durch eine Nierenbiopsie innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening bei Erwachsenen und innerhalb von 3 Jahren vor dem Screening bei Jugendlichen (ein Biopsiebericht, Überprüfung und Bestätigung durch den Prüfarzt ist erforderlich). Wenn eine solche Biopsie bei einem Erwachsenen nicht verfügbar ist, kann eine Bestätigung anhand von Gewebe aus der Biopsie am Tag -45 zur lokalen Beurteilung erfolgen. Biopsiegewebe zur Bestätigung von C3G kann von Arkana Laboratories verarbeitet, bewertet und gemeldet werden, aber die Eignung wird durch die Überprüfung des pathologischen Berichts durch den Prüfarzt bestimmt (nur bei Erwachsenen). 5. Vor der Randomisierung müssen alle Teilnehmer eine maximal empfohlene oder tolerierte Dosis eines Renin-Angiotensin-System-Inhibitors (RASi) anwenden, z. B. eines Angiotensin-Converting Enzyminhibitors (ACEi) oder eines Angiotensinrezeptorblockers (ARB) seit mindestens 90 Tagen (oder entsprechend den lokal gültigen Richtlinien). Die Dosen anderer anti-proteinurischer Medikamente, einschließlich Mycophenolsäure, Kortikosteroiden, SGLT2-Inhibitoren und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten sollten mindestens 90 Tage vor der Randomisierung stabil sein. Die Dosen von RASi (z. B. ACEi/ ARB), Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, Mycophenolsäure, Kortikosteroiden und SGLT2-Inhibitoren sollten während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie stabil bleiben, es sei denn, bei dem Teilnehmer tritt ein unerwünschtes Ereignis oder ein anderes Sicherheitsproblem auf, das eine Dosisänderung erforderlich macht. 6. Reduziertes Serum-C3 (definiert als weniger als 0,85x untere Grenze des zentralen Labor-Normalbereichs, d. h. < 77 mg/dL) beim Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7. UPCR $\geq 1,0$ g/g aus der ersten morgendlichen Urinprobe sowohl an Tag -75 als auch an Tag -15. Um etwa 50 % der erwachsenen Teilnehmer mit hochgradiger Proteinurie (UPCR $\geq 3,0$ g/g) zu erreichen, wird die UPCR an Baseline während der Einführungsphase überwacht. Wenn die Anzahl der Teilnehmer mit einer UPCR $< 3,0$ g/g etwa 34 erreicht, kann die Randomisierung der erwachsenen Teilnehmer auf diejenigen beschränkt werden, deren FMV UPCR $\geq 3,0$ g/g an Tag -75 und Tag -15 beträgt. Dieses Kappungsverfahren wird über das IRT-System geregelt. 8. Geschätzte GFR (unter Verwendung der CKD-EPI-Formel für ≥ 18-Jährige und der modifizierten Schwartz-Formel für 12- bis 17-Jährige) oder gemessene GFR ≥ 30 ml/min/1,73m² bei Screening und an Tag -15. 9. Obligatorische Impfung gegen Infektion mit <i>Neisseria meningitidis</i> und <i>Streptococcus pneumoniae</i> vor Beginn der Studienbehandlung. Falls der Patient noch nicht geimpft wurde oder eine Auffrischung erforderlich ist, sollte die Impfung gemäß den lokalen Vorschriften mindestens 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienbehandlung gegeben werden. Wenn die Studienbehandlung früher als 2 Wochen nach der Impfung begonnen werden muss, sollte eine prophylaktische antibiotische Behandlung eingeleitet werden. 10. Falls der Patient noch nicht geimpft wurde oder eine Auffrischung erforderlich ist, sollte eine Impfung gegen <i>Haemophilus influenzae</i>-Infektionen gegeben werden, sofern verfügbar und gemäß den lokalen Vorschriften, mindestens 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienbehandlung. Wenn die Studienbehandlung früher als 2 Wochen nach der Impfung begonnen werden muss, sollte eine prophylaktische antibiotische Behandlung eingeleitet werden. <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Teilnehmer, die eine Zell- oder Organtransplantation, einschließlich einer Nierentransplantation, erhalten haben. 2. Schnell fortschreitende, sichelförmige Glomerulonephritis (definiert als 50 %ige Abnahme der eGFR innerhalb von 3 Monaten) mit Nierenbiopsiebefund einer glomerulären Sichelbildung bei mindestens 50 % der Glomeruli. 3. Nierenbiopsie zeigt interstitielle Fibrose/Tubulusatrophie von mehr als 50 %. 4. Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, bestätigt durch die Messung der freien Leichtketten im Serum oder andere Untersuchungen gemäß dem lokalen Behandlungsstandard. 5. Erwachsene Teilnehmer (≥ 18 und ≤ 60 Jahre) mit systolischem Blutdruck (SBP) < 80 mmHg oder > 160 mmHg, diastolischem Blutdruck (DBP) < 50 mmHg oder > 100 mmHg, oder Pulsfrequenz < 45 bpm oder > 100 bpm. Jugendliche Teilnehmer (12-17 Jahre) mit SBP < 80 mmHg oder > 150 mmHg, DBP

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		< 50 mmHg oder > 95 mmHg, oder Pulsfrequenz < 50 bpm oder > 110 bpm. 6. Body-Mass-Index (BMI) > 38 kg/m² bei Screening und Randomisierung. Körpergewicht < 35 kg bei Screening und Randomisierung. 7. Teilnehmer mit einer aktiven systemischen bakteriellen, viralen oder Pilzinfektion innerhalb von 14 Tagen vor der Verabreichung der Studienbehandlung. 8. Vorhandensein von Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100,4°F) innerhalb von 7 Tagen vor der Verabreichung der Studienbehandlung. 9. Wiederkehrende invasive Infektionen durch eingekapselte Organismen, z. B. <i>N. meningitidis</i> und <i>S. pneumoniae</i>. 10. Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (bekannte HIV-Infektion in der Vorgeschichte oder positiver Test auf HIV-Antikörper beim Screening). 11. Lebererkrankung, wie z. B. eine aktive Hepatitis-B-Virus-(HBV) oder Hepatitis-C-Virus- (HCV) Infektion, definiert als HBsAg-positiv oder HCV-RNA-positiv, oder eine Leberschädigung, die durch abnorme Leberfunktionstests beim Screening, wie unten definiert, angezeigt wird: • Jeder einzelne Parameter der Alanin-Aminotransferase, der Aspartat-Aminotransferase, der Gamma-Glutamyl-Transferase oder der alkalischen Phosphatase darf den dreifachen oberen Grenzwert der Norm (ULN) nicht überschreiten • Das Serumbilirubin darf den zweifachen oberen Grenzwert der Norm (ULN) nicht überschreiten (mit Ausnahme der Teilnehmer mit einer bekannten und bestätigten Diagnose des Gilbert-Syndroms). 12. Nachweis einer Harnwegsobstruktion oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen bei Screening und Randomisierung. 13. Schwerwiegende Begleiterkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine fortgeschrittene Herzerkrankung (z. B. NYHA-Klasse IV), eine schwere Lungenerkrankung (z. B. schwere pulmonale Hypertonie (WHO-Klasse IV)) oder eine andere Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie ausschließt. 14. Anamnestische oder aktuell diagnostizierte EKG-Anomalien, die ein erhebliches Risiko für die Sicherheit der Studienteilnehmer darstellen, wie klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen, z. B. anhaltende ventrikuläre Tachykardie und klinisch signifikanter atrioventrikulärer Block (AV-Block) zweiten oder dritten Grades ohne Herzschrittmacher. 15. Vorgeschichte eines bösartigen Tumors in einem Organsystem (außer einem lokalisierten Basalzellkarzinom der Haut oder einem In-situ-Zervixkarzinom), behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre, unabhängig davon, ob es Anzeichen für ein lokales Rezidiv oder Metastasen gibt. 16. Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Prüfpräparate oder Hilfsstoffe oder gegen Arzneimittel ähn-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		licher chemischer Klassen oder anamnestisch bekannte mittelschwere bis schwere Allergien nach Einschätzung des Prüf- arztes. 17. Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte innerhalb der letzten 12 Monate vor Verabreichung der Studienbehandlung. 18. Jeder medizinische Zustand, der die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen könnte. 19. Die Verwendung von Inhibitoren von Komplementfaktoren (z. B. Faktor B, Faktor D, C3-Inhibitoren, Anti-C5-Antikörper, C5a-Rezeptor-Antagonisten) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening. 20. Die Verwendung von Immunsuppressiva (außer Mycophenolsäure), Cyclophosphamid oder systemischem Prednison in einer Dosis von mehr als 7,5 mg/Tag (oder einer entsprechenden Dosis eines ähnlichen Kortikosteroids) innerhalb von 90 Tagen vor der Verabreichung des Studienmedikaments. Die Verwendung von Mycophenolsäure ist in Indien innerhalb von 90 Tagen vor der Randomisierung nicht erlaubt und stellt ein Ausschlusskriterium für Indien dar. 21. Teilnahme an einer anderen Arzneimittelstudie oder Einnahme anderer Prüfpräparate zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie oder innerhalb von 5 Eliminationshalbwertszeiten nach Aufnahme in die Studie oder innerhalb von 30 Tagen, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist; oder länger, wenn dies durch lokale Vorschriften vorgeschrieben ist. 22. Weibliche Teilnehmerinnen, die schwanger sind oder stillen, oder die beabsichtigen, während der Studie schwanger zu werden. 23. Frauen im gebärfähigen Alter, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage sind, schwanger zu werden, es sei denn, sie wenden während der Einnahme des Prüfpräparats und bis zu einer Woche nach Absetzen des Prüfpräparats wirksame Methoden der Empfängnisverhütung an. Zu den wirksamen Verhütungsmethoden gehören: • Vollständige Abstinenz (wenn dies mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Teilnehmerin vereinbar ist). Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptomthermale, Postovulationsmethoden) und Entzug sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden. • Sterilisation der Frau (chirurgische bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie), totale Hysterektomie oder Eileiterunterbindung mindestens 6 Wochen vor Einnahme des Prüfpräparats. Im Falle einer alleinigen Oophorektomie nur dann, wenn der Reproduktionsstatus der Frau durch eine Nachuntersuchung des Hormonspiegels bestätigt wurde. • Sterilisation des Mannes (mindestens 6 Monate vor dem Screening). Bei weiblichen Studienteilnehmern sollte der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vasektomierte männliche Partner der einzige Partner dieser Teilnehmerin sein. • Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung: Kondom oder Okklusivkappe (Diaphragma oder Portiokappe). UK: mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Vaginalzäpfchen. • Anwendung oraler (Östrogen und Progesteron), injizierter oder implantierter hormoneller Verhütungsmethoden oder anderer Formen der hormonellen Empfängnisverhütung mit vergleichbarer Wirksamkeit (Versagensrate < 1 %), z. B. Hormon-Vaginalring oder transdermale Hormonempfangnisverhütung oder Einsetzen eines Intrauterinpessars oder Intrauterinsystems. Im Falle einer oralen Empfängnisverhütung sollten die Frauen vor der Einnahme des Prüfpräparats mindestens 3 Monate lang die gleiche Pille eingenommen haben. Frauen gelten als postmenopausal und nicht im gebärfähigen Alter, wenn sie seit 12 Monaten eine natürliche (spontane) Amenorrhoe mit einem geeigneten klinischen Profil (z. B. altersentsprechend, Vorgeschichte vasomotorischer Symptome) hatten oder vor mindestens 6 Wochen eine chirurgische bilaterale Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie), eine totale Hysterektomie oder eine Eileiterunterbindung hatten. Im Falle einer Oophorektomie allein wird die Frau nur dann als nicht gebärfähig betrachtet, wenn ihr Reproduktionsstatus durch eine Nachuntersuchung des Hormonspiegels bestätigt wurde. Wenn die örtlichen Vorschriften von den oben aufgeführten Verhütungsmethoden zur Verhütung einer Schwangerschaft abweichen, gelten die lokalen Vorschriften und werden im ICF beschrieben. 24. Teilnehmer mit akuter postinfektiöser Glomerulonephritis zum Zeitpunkt des Screenings, basierend auf der Meinung des Prüfarztes.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 35 Zentren in 18 Ländern weltweit durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die erwachsenen Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 in einen der beiden unten aufgeführten Behandlungsarme randomisiert. • Iptacopan-Arm: Iptacopan oral in einer Dosierung von 200 mg (eine 200-mg-Kapsel) b.i.d. für 6 Monate (doppelblind), gefolgt von Iptacopan in einer Dosierung von 200 mg b.i.d. für weitere 6 Monate (offen) • Placebo-Arm: Placebo oral (eine entsprechende Kapsel) für 6 Monate (doppelblind), gefolgt von Iptacopan in einer Dosierung von 200 mg b.i.d. für weitere 6 Monate (offen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die jugendlichen Teilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 in einen der beiden unten aufgeführten Behandlungsarme randomisiert (Iptacopan:Placebo). • Iptacopan-Arm: Iptacopan oral in einer Dosierung von 200 mg (zwei 100-mg-Kapseln) b.i.d. für 6 Monate (doppelblind), gefolgt von Iptacopan in einer Dosierung von 200 mg b.i.d. für weitere 6 Monate (offen) • Placebo-Arm: Placebo oral (zwei gleiche Kapseln) für 6 Monate (doppelblind), gefolgt von Iptacopan in einer Dosierung von 200 mg b.i.d. für weitere 6 Monate (offen)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Kohorte erwachsener Patienten – doppelblinde Behandlungsphase <u>Primäres Zielkriterium:</u> • Überlegenheit von Iptacopan gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion der Proteinurie nach 6 Monaten Behandlung zu zeigen <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Überlegenheit von Iptacopan gegenüber Placebo hinsichtlich der Verbesserung der eGFR zu zeigen • Überlegenheit von Iptacopan gegenüber Placebo hinsichtlich des Anteils an Patienten, die den kombinierten Nierenendpunkt erreichen, zu zeigen • Wirksamkeit von Iptacopan gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion der glomerulären Entzündung in der Niere zu zeigen (histologischer Gesamtaktivitätswert) • Wirksamkeit von Iptacopan gegenüber Placebo hinsichtlich der Verbesserung der durch die Patienten berichteten Fatigue zu untersuchen • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Iptacopan im Vergleich zu Placebo während der 6-monatigen doppelblinden Behandlung Kohorte jugendlicher Patienten – doppelblinde Behandlungsphase <u>Primäres Zielkriterium:</u> • Bewertung der Wirksamkeit von Iptacopan auf die Reduktion der Proteinurie nach 6 Monaten Behandlung <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Bewertung der Wirksamkeit von Iptacopan auf die Verbesserung der eGFR • Bewertung der Wirksamkeit von Iptacopan auf den kombinierten Nierenendpunkt • Bewertung der Wirksamkeit von Iptacopan auf die Verbesserung der durch die Patienten berichteten Fatigue

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Iptacopan im Vergleich zu Placebo während der 6-monatigen doppelblinden Behandlung Kohorte erwachsener und jugendlicher Patienten – doppelblinde Behandlungsphase <u>Weitere Zielkriterien:</u> Wirksamkeit von Iptacopan gegenüber Placebo hinsichtlich: - Anstieg von C3 im Serum - glomerulärer C3-Ablagerung und Chronizität - Serum- und Plasmakomplement-Biomarker - Gesundheitsbezogener Lebensqualität - Pharmakokinetik - Biomarker für Nierenschäden - Reduktion der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) - Inzidenz von Hämaturie - Zusammenhang zwischen den Veränderungen von C3, Proteinurie und Nierenhistopathologie und den Veränderungen der C3G-Progression - Zusammenhang zwischen Veränderungen der Komplement-Biomarker und der C3G-Progression - signifikanter Veränderung der durch die Patienten berichteten Fatigue, zusätzlich soll weiteres Feedback zum FACIT-Fatigue gegeben werden Kohorte erwachsener und jugendlicher Patienten – offene Behandlungsphase <u>Primäres Zielkriterium:</u> - Bewertung der Wirksamkeit von Iptacopan auf die Proteinurie nach 12 Monaten Behandlung <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Bewertung der Wirksamkeit von Iptacopan auf den kombinierten Nierenendpunkt, auf die Verringerung der glomerulären Entzündung in der Niere und auf die Verbesserung der durch die Patienten berichteten Fatigue nach 12 Monaten Behandlung - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Iptacopan während der 6-monatigen offenen Behandlung sowie der kompletten 12-monatigen Behandlung <u>Weiteres Zielkriterium:</u> - Bewertung der längerfristigen Auswirkungen von Iptacopan auf die Nierenfunktion, Komplement-Biomarker, glomeruläre C3-Ablagerung und Chronizität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Pharmakokinetik, Hämaturie und Marker für Nierenschäden
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien der Studie wurden nach Studienbeginn nicht geändert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kohorte erwachsener Patienten <u>Primärer Endpunkt:</u> In Bezug auf den primären Endpunkt (das logarithmisch transformierte Verhältnis der UPCR zum Ausgangswert in Monat 6) wurde für den Typ-I-Fehler ein einseitiges Signifikanzniveau von 0,025 bestimmt. Unter der Annahme einer Verringerung der UPCR um 60 % in der Iptacopan-Gruppe gegenüber 20 % in der Placebo-Gruppe (d. h. eine relative Verringerung der UPCR um 50 % gegenüber Placebo) und einer Standardabweichung von 0,69 (auf der logarithmischen Skala) auf der Grundlage der Interimsanalyse der Studie CLNP023X2202 bietet eine Stichprobengröße von 34 erwachsenen Teilnehmern pro Gruppe (insgesamt 68 Teilnehmer) eine Power von mindestens 98 % auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025. Unter der Annahme einer Verringerung der UPCR um 50 % in der Iptacopan-Gruppe gegenüber 20 % in der Placebo-Gruppe (d. h. eine relative Verringerung der UPCR um 37,5 % gegenüber Placebo) bietet eine Stichprobengröße von 68 Teilnehmern eine Power von mindestens 80 % auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Die nominale Aussagekraft bei einem einseitigen Alpha-Niveau von 0,025 für ausgewählte wichtige sekundäre Endpunkte wird im Folgenden dargestellt. Für die Veränderung der eGFR vom Ausgangswert bis zu Monat 6 bietet die geplante Stichprobengröße von 68 erwachsenen Teilnehmern eine Power von mindestens 82 % unter der Annahme eines wahren Behandlungsunterschieds von 5,6 mL/min/1,73m² und einer Standardabweichung von 8 mL/min/1,73m², basierend auf der Interimsanalyse der Studie CLNP023X2202. In Bezug auf den kombinierten Nierenendpunkt nach Monat 6 wurde ein einseitiges Alpha-Niveau von 0,025 berücksichtigt. Unter der Annahme einer 50 %igen Rate des Erreichens des Endpunkts in der Iptacopan-Gruppe gegenüber einer 15 %igen Rate in der Placebo-Gruppe bietet eine Stichprobengröße von 68 Teilnehmern eine Power von ca. 84 % auf der Grundlage eines einseitigen exakten Tests von Fisher bei einem Signifikanzniveau von 0,025. Kohorte jugendlicher Patienten Bei der jugendlichen Kohorte sollte die numerische mittlere Veränderung der UPCR-Reduktion bewertet werden, um eine directionale Übereinstimmung der Wirksamkeit mit der von Erwachsenen zu zeigen, anstatt eine statistische Signifikanz. D_{Adol} und D_{All} sollen die Behandlungseffekte für die jugendliche Kohorte und alle Teilnehmer darstellen. Die Stichprobengröße für die jugendliche Kohorte sollte folgende Bedingungen erfüllen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		$P\left(\frac{D_{Adol}}{D_{All}} > \pi\right) \geq \gamma$, wobei $\pi = 0,5$ und $\gamma = 80\%$. Das heißt, der Stichprobenumfang für die jugendlichen Patienten soll gewährleisten, dass mit mindestens 80 %iger Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden kann, dass der Behandlungseffekt bei Jugendlichen mehr als 0,5 des gesamten Behandlungseffekts beträgt (eine relative Verringerung der UPCR gegenüber Placebo um 50 %). Für die Bewertung der Wirkungskonsistenz sind mindestens 5 Teilnehmer pro Gruppe erforderlich, basierend auf Methode 1 im Leitfaden des japanischen Ministeriums für Gesundheit, Arbeit und Soziales zu MRCTs, „Basic Principles on Global Clinical Trials“ (Quan et al. 2010). Um mehr Daten zur Sicherheit von Iptacopan bei Jugendlichen zu erhalten, wird eine 2:1-Randomisierung durchgeführt und die Stichprobengröße auf insgesamt 24 Patienten erhöht (16 Iptacopan vs. 8 Placebo).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Das Studiendesign sieht einen 12-monatigen Behandlungszeitraum vor, der aus einer 6-monatigen Doppelblindphase und einer anschließenden 6-monatigen offenen Behandlungsphase mit Iptacopan besteht. Die primäre Analyse für die Hauptkohorte wurde durchgeführt, nachdem alle randomisierten erwachsenen Teilnehmer die 6-monatige doppelblinde Behandlung abgeschlossen hatten. In dieser Analyse wurde die Wirksamkeit von Iptacopan im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Verringerung der Proteinurie, die Stabilisierung der eGFR, die Verringerung der glomerulären C3-Ablagerungen und Entzündungen sowie die Hemmung der überaktiven AP untersucht. Während dieses Zeitraums wurde die Sicherheit von Iptacopan im Vergleich zu Placebo untersucht. Eine zusätzliche Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle erwachsenen Teilnehmer die 6-monatige offene Phase abgeschlossen hatten (d. h. entweder nach 6 Monaten oder 1 Jahr Behandlung mit Iptacopan). Diese Analyse sollte Aufschluss über das Fortbestehen der Wirksamkeit und eine Bewertung des Sicherheitsprofils von Iptacopan über einen längeren Behandlungszeitraum geben. Zusätzliche Analysen konnten durchgeführt werden, wenn die jugendlichen Teilnehmer die 6-monatige Behandlungsphase abgeschlossen hatten, und die finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Teilnehmer die 12-monatige Behandlungsphase abgeschlossen hatten. Die Sicherheitsdaten wurden in regelmäßigen Abständen von einem externen Analyseteam analysiert und im Laufe der Studie vom externen Datenüberwachungsausschuss (DMC) überprüft. Weitere Einzelheiten zu den regelmäßigen Sicherheitsüberprüfungen des DMC wurden in der DMC-Charta festgelegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungserfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern nach vorgegebenen Stratifizierungsfaktoren stratifiziert, erstellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung für die erwachsene Kohorte wurde nach der Kortikosteroid- oder Mycophenolsäure-Behandlung bei Randomisierung stratifiziert (ja vs. nein). Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurde die Randomisierung bei den Jugendlichen jedoch nicht nach Kortikosteroid- oder Mycophenolsäure-Behandlung stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungsnummern wurden nach dem folgenden Verfahren generiert, um sicherzustellen, dass die Behandlungszuweisung unverzerrt blieb und vor den Patienten und den Mitarbeitern des Prüfers verborgen war. Eine randomisierte Patientenliste wurde vom IRT (Interactive Response Technology)-Anbieter mithilfe eines validierten Systems erstellt, das die zufällige Zuordnung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern automatisiert. Diese Randomisierungsnummern waren mit den verschiedenen Behandlungsarmen verknüpft, die ihrerseits mit Nummern verknüpft. Eine separate Medikamentenliste wurde von oder unter der Verantwortung von Novartis Drug Supply Management mit Hilfe eines validierten Systems erstellt, das die zufällige Zuordnung von Medikamentennummern zu den Packungen mit den Prüfpräparaten automatisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Bei der Randomisierungsvisite wurden alle in Frage kommenden Patienten über die IRT in eine der Behandlungsgruppen randomisiert. Der Prüfarzt oder sein Vertreter kontaktierte das IRT, nachdem er bestätigt hatte, dass der Patient alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Das IRT wies dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die dazu diente, ihn einem Behandlungsarm zuzuordnen und eine eindeutige Medikamentennummer für die erste Packung des Studienmedikaments, die an den Patienten ausgegeben wurde. Die Randomisierungsnummer wurde nicht an das Personal vor Ort weitergegeben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet (mit Ausnahme des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmiers sowie der Mitglieder des Data Monitoring Committee). Daten mit Entblindungspotenzial, wie z. B. PK-Konzentrationen und Biomarker des Komplementwegs, die nach der Randomisierungsvisite erhoben werden, waren bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase für das Personal vor Ort oder das klinische Studienteam nicht sichtbar. Die Randomisierungscodes der Teilnehmer, von denen PK-Proben entnommen wurden, wurden den PK-Analysten mitgeteilt, die die PK-Ergebnisse bis zum Datenbankschluss für die doppelblinde Behandlung vertraulich behandelten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Identität der Behandlungen (Iptacopan oder Placebo) wurde durch die Verwendung von Prüfpräparaten verschleiert, die hinsichtlich Verpackung, Beschriftung, Verabreichungsschema, Aussehen, Geschmack und Geruch alle identisch waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt:</u> Der primäre Vergleich zwischen Iptacopan und Placebo wurde als einseitige Hypothese definiert, die auf dem einseitigen Niveau von 0,025 getestet wird: $H_0: \mu_{Iptacopan} - \mu_{Placebo} \geq 0 \text{ vs. } H_A: \mu_{Iptacopan} - \mu_{Placebo} < 0$ Die primären Analysen basierten auf der FAS-Population entsprechend der randomisierten Behandlungsgruppe, die bei der Randomisierung zugewiesen wurde. Bei Studienbeginn und an Monat 6 wurde das geometrische Mittel zweier 24-Stunden-UPCR-Werte, die aus zwei verschiedenen 24-Stunden-Urinsammlungen gewonnen worden waren, in der Analyse als 24-Stunden-UPCR-Messwert für diese Visite verwendet. Falls nur ein 24-Stunden-UPCR-Wert verfügbar war, wurde dieser Wert als 24-Stunden-UPCR-Messung für diese Visite in der Analyse verwendet. Die primäre Analyse umfasste alle UPCR-(24h)-Werte, die ab Baseline bis zur Visite an Monat 6 oder bis zum Beginn oder der Intensivierung der antiproteinurischen Therapien oder der RRT erhoben worden waren, je nachdem, was früher eintrat. Messungen nach der Einnahme solcher Medikamente werden imputiert, um widerzuspiegeln, dass die Einnahme dieser Medikamente auf ein schlechtes Ansprechen hinweist und sich die UPCR (24h)-Werte verschlechtern (erhöhen) würden, wenn diese Medikamente nicht eingenommen worden wären. Für die statistische Analyse wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) für das logarithmische Verhältnis der UPCR-Messungen zum Ausgangswert an Baseline verwendet. Dieses Modell enthält Behandlung, Zeitpunkt (das Protokoll als kategoriale Variable), Kortikosteroid- oder Mycophenolsäurebehandlung bei Randomisierung (ja vs. nein) als feste Effekte, Behandlung*Zeitpunkt als Interaktionsterm und log (UPCR-Basiswert) als Kovariate. Die Korrelationen zwischen den Visiten innerhalb der Probanden wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Es wurde die Kenward-Roger-Anpassung für Freiheitsgrade verwendet. Wenn aufgrund fehlender oder überlappender Ereignisse in der Studie eine mehrfache Imputation durchgeführt wurde, wurde die Analyse in den imputierten Datensätzen durchgeführt. Jeder imputierte Datensatz wurde mit dem MMRM analysiert, und die Ergebnisse wurden nach den Rubinschen Regeln kombiniert. Die geschätzte/kombinierte Schätzung des mittleren Unterschieds zwischen Iptacopan und Placebo (und ihr 95 %-KI) wurde für den 6-Monats-Zeitpunkt berechnet. Dieser Wert wurde rücktransfor-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		miert, so dass das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Iptacopan vs. Placebo) für den 6-Monats-Zeitpunkt zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-KI und dem einseitigen p-Wert für den Hypothesentest dargestellt wurde. Die Studie wurde als positiv betrachtet, wenn der einseitige p-Wert für den Hypothesentest $< 0,025$ ist. Die prozentuale Verringerung der UPCR von Iptacopan im Vergleich zu Placebo nach 6 Monaten wurde ebenfalls angegeben. Das modellgeschätzte geometrische Mittel des Verhältnisses zum Ausgangswert wurde grafisch als prozentuale Veränderung (und entsprechender zweiseitiger 95 %-KI) im Zeitverlauf nach Behandlungsgruppe dargestellt. Die prozentuale Veränderung wird vom geometrischen Mittelwert des Verhältnisses zum Ausgangswert an Baseline umgerechnet (z. B. wird ein geometrischer Mittelwert des Verhältnisses zum Ausgangswert von 1,2 in der Grafik als 20 % dargestellt, während ein geometrischer Mittelwert des Verhältnisses zum Ausgangswert an Baseline von 0,8 als -20 % dargestellt wird). Das modellgeschätzte Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Iptacopan vs. Placebo) wurde ebenfalls grafisch als prozentuale Veränderung (zusammen mit dem jeweiligen zweiseitigen 95 %-KI) im Zeitverlauf dargestellt. Alle UPCR-Werte (24h und FMV), die von der Erstuntersuchung bis zur Untersuchung im Monat 12 erhoben wurden, einschließlich der Werte, die nach interkurrenten Ereignissen beobachtet wurden (absolute Werte und Veränderungen), werden mittels deskriptiver Statistiken nach Behandlung und Zeitpunkten zusammengefasst. Der geometrische Mittelwert (g/g) des UPCR-Werts (24h und FMV) (der jeweilige 95 %-KI) und der arithmetische Mittelwert (+/- SD) mit dem Stichprobenumfang im Laufe der Zeit werden von Baseline bis Monat 6 (nur 24-h-UPCR) und bis Monat 12 nach Behandlungsgruppe aufgetragen. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <i>Veränderung der eGFR von Baseline bis Monat 6 (H_{21})</i> Die Veränderung der eGFR wurde unter Verwendung der gleichen statistischen Analysen, interkurrenter Ereignisse und der Behandlung fehlender Daten mit einem MMRM-Modell wie bei der primären Analyse bewertet. Dieses Modell enthielt Behandlung, Zeitpunkt, Kortikosteroid- oder Mycophenolsäurebehandlung bei Randomisierung (ja vs. nein) als feste Effekte, Behandlung*Zeitpunkt als Interaktionsterm und die eGFR an Baseline als Kovariate. Die Korrelationen zwischen den Visiten innerhalb der Probanden wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Wenn aufgrund fehlender oder überlappender Ereignisse in der Studie eine mehrfache Imputation durchgeführt wurde, erfolgte die Analyse in den imputierten Datensätzen. Jeder imputierte Datensatz wurde mit dem MMRM analysiert, und die Ergebnisse wurden nach den Rubinschen Regeln kombiniert. Der mittlere Unterschied zwischen Iptacopan und Placebo (und sein 95 %-KI) wurde für den 6-Monats-Zeitpunkt berechnet. Der Mittelwert der beiden eGFR-Werte an Tag -15 und Tag 1 wurde in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Analyse als Ausgangswert an Baseline verwendet. Lag nur ein Wert vor, so wurde dieser in der Analyse als Ausgangswert an Baseline verwendet. Die durch das Modell geschätzten mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert an Baseline und die entsprechenden 95 %-KI wurden im Zeitverlauf nach Behandlungsgruppe grafisch dargestellt. <i>Anteil an Patienten, die den kombinierten Nierenendpunkt erreichen (H₂₂)</i> Ein Patient hatte diesen Endpunkt nach 6 Monaten erreicht, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren: eine stabile oder verbesserte eGFR im Vergleich zur Baseline-Untersuchung (≤ 15 % Verringerung der eGFR) und eine Verringerung des Urinprotein/Kreatinin-Verhältnisses (UPCR auf der Grundlage einer 24-Stunden-Urinprobe) um ≥ 50 % im Vergleich zur Baseline-Untersuchung. Die Einleitung eines den Komplementbildungsweg modifizierenden Wirkstoffs oder die Einleitung/Intensivierung einer Kortikosteroid- oder Immunsuppressionstherapie oder einer Nierenersatztherapie bedeutete automatisch, dass der Teilnehmer den Endpunkt nicht erreicht hatte. Interkurrente Ereignisse: Die Einleitung oder Intensivierung von Antiproteinurika-Therapien oder Nierenersatztherapien werden als Behandlungsversagen betrachtet und sind daher Teil der Endpunktdefinition (zusammengesetzte Strategie). Die kurzzeitige (≤ 7 Tage) Einleitung oder kurzfristige (≤ 7 Tage) Erhöhung der Dosis von oralen Kortikosteroiden für eine nicht renale Indikation ist jedoch zulässig und gilt nicht als interkurrentes Ereignis. Das Absetzen von Studienmedikamenten aus anderen Gründen wurde im Rahmen einer Behandlungsstrategie gehandhabt. Die Überlegenheit von Iptacopan in Bezug auf das Erreichen eines größeren Anteils an Patienten, die den zusammengesetzten Nierenendpunkt erreichen, im Vergleich zu Placebo wurde anhand der Nullhypothese getestet, bei der die Wahrscheinlichkeit des Erreichens des zusammengesetzten Endpunkts unter Iptacopan mit der Wahrscheinlichkeit des Erreichens des zusammengesetzten Endpunkts unter Placebo nach Monat 6 verglichen wurde. Die Analyse erfolgte anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung und Kortikosteroid- oder Mycophenolsäurebehandlung bei Randomisierung (ja vs. nein) als Faktoren. Die marginale Differenz und das zugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden für den Vergleich von Iptacopan mit Placebo angegeben. Das geometrische Mittel zweier 24-Stunden-UPCR-Werte, die aus zwei verschiedenen 24-Stunden-Urinsammlungen bei jeder Visite (Baseline und Visite im Monat 6) gewonnen worden waren, wurde als 24-Stunden-UPCR-Messung verwendet, um diesen binären Endpunkt abzuleiten (1 für „Erreichen des Endpunkts“ und ansonsten 0). Der Mittelwert der beiden eGFR-Werte an Tag -15 und Tag 1 wurde in der Analyse als Ausgangswert an Baseline verwendet. Lag nur einer der beiden Werte vor, wurde dieser als Ausgangswert an Baseline für die Analyse verwendet.

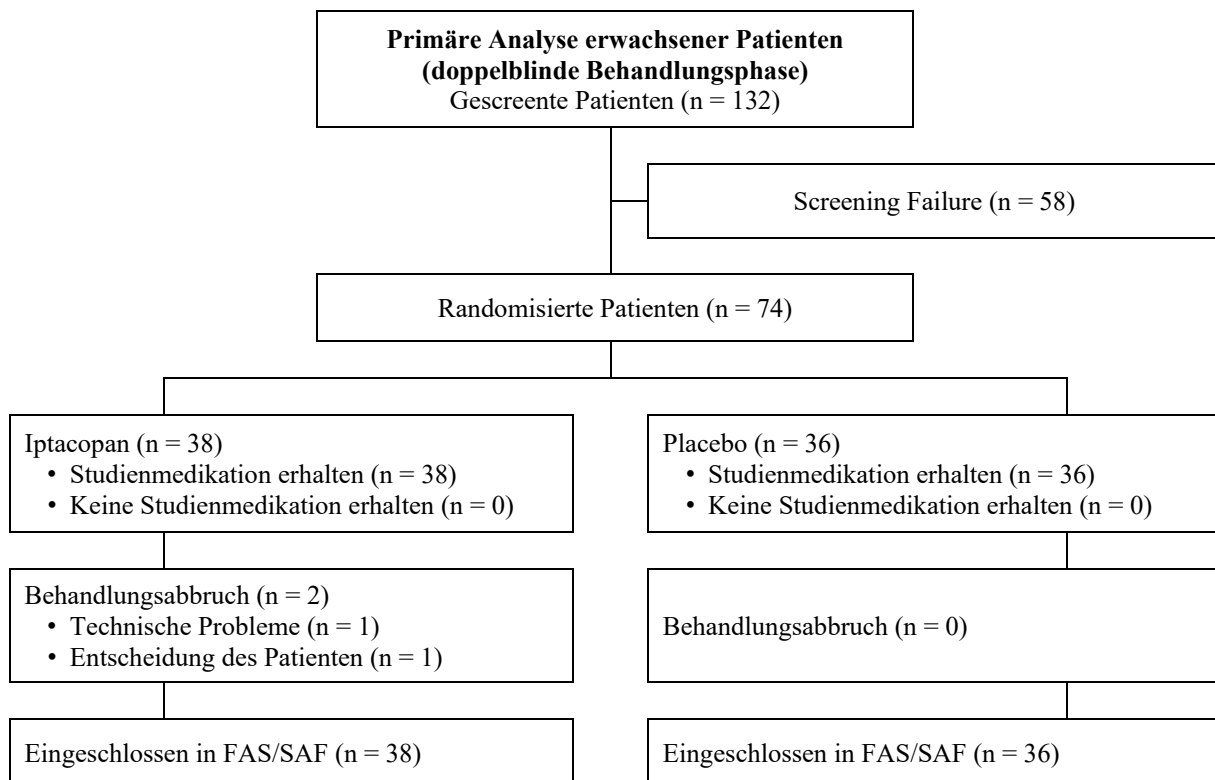
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Einleitung oder Intensivierung von Antiproteinurika-Therapien oder einer RRT wurde mittels einer zusammengesetzten Strategie als Behandlungsversagen (oder 0) gewertet. Das Absetzen der Studienmedikation aus anderen Gründen wurde mit einer Behandlungsstrategie behandelt. <i>Veränderung des histologischen Gesamtaktivitätswerts von Baseline bis Monat 6 (H₂₃)</i> Der histologische Gesamtaktivitätswert (0-21) wurde mit den gleichen Methoden zur Behandlung von interkurrenten Ereignissen und fehlenden Daten wie der primäre Endpunkt ausgewertet. Die Veränderung des histologischen Gesamtaktivitätswerts vom Ausgangswert an Baseline bis Monat 6 wurde anhand eines ANCOVA-Modells (Analysis of Covariance) mit Behandlung und Kortikosteroid- oder Immunsuppressionstherapie bei der Randomisierung (ja vs. nein) als feste Effekte und dem Gesamtaktivitätswert an Baseline als Kovariate analysiert. Wenn aufgrund fehlender oder interkurrenter Ereignisse in der Studie eine mehrfache Imputation vorgenommen wurde, wurde die Analyse in den imputierten Datensätzen durchgeführt. Jeder imputierte Datensatz wurde mit dem ANCOVA-Modell analysiert und die Ergebnisse wurden nach den Rubinschen Regeln kombiniert. Der mittlere Unterschied zwischen Iptacopan und Placebo (und sein 95 %-KI) wurde für den 6-Monats-Zeitpunkt berechnet. <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Gesamtwerts von Baseline bis Monat 6 (H₂₄)</i> Der FACIT-Fatigue ist ein 13 Items umfassendes Instrument zur Selbsteinschätzung der klinischen Ergebnisse mit Schwerpunkt auf Fatigue, wobei 5 Items das <i>Erleben</i> von Fatigue darstellen, d. h. mit Schwerpunkt auf Symptomen wie Müdigkeit, Schwäche usw., und 8 Items die <i>Auswirkungen</i> der Fatigue auf das tägliche Leben. Die Items werden auf einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet (0 = überhaupt nicht, 1 = ein wenig, 2 = etwas, 3 = ziemlich viel, 4 = sehr viel). Der Abrufzeitraum für jedes Item ist „die letzten 7 Tage“. Jedes der 13 Items der FACIT-Fatigue-Skala verwendet die oben genannte Skala von 0 bis 4, der maximale Gesamtwert ist 52, der minimale Wert ist 0. Die Skalen werden so bewertet, dass ein hoher Wert besser ist. Die Veränderung des FACIT-Fatigue-Gesamtwerts von Baseline bis Monat 6 wurde mit einem MMRM analysiert. Dieses Modell enthält Behandlung, Zeitpunkt, Kortikosteroid- oder Mycophenolsäurebehandlung bei Randomisierung (ja vs. nein) als feste Effekte, Behandlung*Zeitpunkt als Interaktionsterm und den FACIT-Fatigue-Gesamtwert zu Baseline als Kovariate. Die Korrelationen zwischen den Besuchen innerhalb der Probanden wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Interkurrente Ereignisse sowie fehlende Daten wurden in der Analyse wie in der Primäranalyse behandelt. Wenn aufgrund von fehlenden oder interkurrenten Ereignissen in der Studie eine mehrfache Imputation durchgeführt wurde, erfolgte die Analyse in den imputierten Datensätzen. Jeder imputierte Datensatz wurde mit dem MMRM ana-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		lysiert, und die Ergebnisse wurden nach den Rubinschen Regeln kombiniert. Der Unterschied zwischen den mittleren Veränderungen von Baseline bis Monat 6 für Iptacopan im Vergleich zu Placebo wurde zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-KI und dem zugehörigen einseitigen p-Wert dargestellt. Die modellgeschätzten mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert an Baseline und die entsprechenden 95 %-KI wurden im Zeitverlauf nach Behandlungsgruppen grafisch dargestellt. Der allgemeine Algorithmus für das Testverfahren läuft wie folgt ab: Die anfängliche Zuweisung der Signifikanzniveaus ist 0,5, 0,5, 0 und 0 des gesamten α (einseitig 0,05) für jeweils H_{21}, H_{22}, H_{23} und H_{24}. Wenn sowohl H_{21} als auch H_{22} auf den ursprünglich zugewiesenen Alpha-Niveaus verworfen werden, geht es mit der Prüfung von H_{23} und H_{24} jeweils auf dem Niveau $0,5\alpha$ weiter. Wird nur eine der Hypothesen H_{21} (oder H_{22}) auf dem ursprünglich zugewiesenen Alpha-Niveau ($0,5\alpha$) verworfen, werden 20 % des zugewiesenen Alphas auf H_{22} (oder H_{21}) übertragen. Dann wird H_{22} (oder H_{21}) auf dem Niveau von $0,6\alpha$ ($0,1\alpha+0,5\alpha$) erneut getestet, während H_{23} und H_{24} jeweils auf dem Niveau von $0,2\alpha$ getestet werden. Wenn H_{21} und H_{22} auf den ursprünglich zugewiesenen Alpha-Niveaus nicht verworfen werden, wird keine weitere Hypothese formell getestet. Für die kontinuierlichen sekundären Endpunkte, einschließlich der Bereiche „Erfahrung“ und „Auswirkungen“ des FACIT-Fatigue, wurden alle Werte, die von Baseline bis zur Visite an Monat 12 erhoben worden waren (absoluter Wert und Veränderung), mittels deskriptiver Statistik nach Behandlung und Zeitpunkt zusammengefasst. Der Mittelwert des absoluten Wertes ($\pm$ SD) wurde für die Behandlungsgruppe von Baseline bis Monat 6 (nur eGFR-Endpunkt) und von Baseline bis Monat 12 (alle kontinuierlichen sekundären Endpunkte) aufgetragen. Für den kombinierten Nierenendpunkt wurde jede der einzelnen Komponenten als individueller Endpunkt separat untersucht. Die Anzahl und der Prozentsatz für den kombinierten Nierenendpunkt und jede einzelne Komponente wurden nach Behandlung und Zeitpunkt getrennt zusammengefasst. Grafische Darstellungen der Anzahl und des Prozentsatzes der Teilnehmer, die den kombinierten Nierenendpunkt (und jede einzelne Komponente) erreichten, wurden bis Monat 12 nach Behandlung in Form eines Balkendiagramms dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen:</u> Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Abstammung, Region, Behandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure bei Randomisierung, C3G-Subtyp, Baseline UPCr, Baseline Proteinurie, Baseline eGFR, Baseline C3, Zeit seit C3G-Diagnose, Alter bei C3G-Diagnose und Hypertonie zur Bewertung der Homogenität des Behandlungseffekts durchgeführt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse wurden grafisch als Forest Plots dargestellt. Die geschätzten Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (Iptacopan vs. Placebo) und die zuge-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hörigen zweiseitigen 95 %-KI wurden für den 6-Monats-Zeitpunkt für jede einzelne Subgruppe unter Verwendung des MMRM für das log-transformierte Verhältnis zum Ausgangswert in der 24-Stunden-UPCR, wie für die primäre Analyse beschrieben, einschließlich der multiplen Imputation oder jeder anderen Art von Methode zur Behandlung von interkurrenten Ereignissen angegeben. Bei der Analyse von Subgruppen, die auch Stratifikationsfaktoren sind, wurde der entsprechende Term des Stratifikationsfaktors aus dem Modell entfernt. Es ist zu beachten, dass bei Subgruppenanalysen keine Anpassungen für die Multiplizität vorgenommen wurden, weshalb die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. <u>Sensitivitätsanalysen:</u> Sensitivitätsanalysen zur primären Analyse wurden hinsichtlich der Berücksichtigung alternativer Imputationsansätze nach Einleitung oder Intensivierung von Antiproteinurika-Therapien durchgeführt: • Sensitivitätsanalyse 1: Imputation unter der MAR-Annahme nach den interkurrenten Ereignissen der Einleitung oder Intensivierung von Antiproteinurika-Therapien im Iptacopan-Arm, d. h. die Werte nach dem interkurrenten Ereignis werden als „fehlend“ gesetzt und unter der MAR-Annahme imputiert. • Sensitivitätsanalyse 2: Imputation unter Verwendung des „Copy-Reference“-Ansatzes im Iptacopan-Arm, um der Annahme Rechnung zu tragen, dass sich die Teilnehmerprofile nach dem Auftreten dieser interkurrenten Ereignisse langsam auf den Mittelwert des Placebo-Arms zurückbilden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gesamt: n = 74 • Iptacopan: n = 38 • Placebo: n = 36 b) Gesamt: n = 74 • Iptacopan: n = 38 • Placebo: n = 36 c) Gesamt: n = 74 • Iptacopan: n = 38 • Placebo: n = 36
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlos-	Nicht zutreffend Siehe CONSORT-Flowchart im Anschluss an diese Tabelle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	senen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	FPFV: 28 JUL 2021 Cut-Off-Datum für die primäre Analyse: 07 NOV 2023 Screening-Phase: 90 Tage Behandlungsphase: 360 Tage, davon 6 Monate doppelblind und 6 Monate open-label Follow-Up-Phase: 30 Tage oder optionale Überführung in eine offene Extensionsstudie
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft aktuell noch. Im Dossier werden die Ergebnisse der sechsmonatigen doppelblinden Behandlungsphase der erwachsenen Studienteilnehmer berichtet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPEAR-C3G (CLNP023B12301)

Studie: APPEAR-C3G (CLNP023B12301)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der APPEAR-C3G	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet (mit Ausnahme des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmierers sowie der Mitglieder des Data Monitoring Committee).

Die Identität der Behandlungen (Iptacopan oder Placebo) wurde durch die Verwendung von Prüfpräparaten verschleiert, die hinsichtlich Verpackung, Beschriftung, Verabreichungsschema, Aussehen, Geschmack und Geruch alle identisch waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet (mit Ausnahme des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmierers sowie der Mitglieder des Data Monitoring Committee).

Daten mit Entblindungspotenzial, wie z. B. PK-Konzentrationen und Biomarker des Komplementwegs, die nach der Randomisierungsvisite erhoben werden, waren bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase für das Personal vor Ort oder das klinische Studienteam nicht sichtbar. Die Randomisierungscodes der Teilnehmer, von denen PK-Proben entnommen wurden, wurden den PK-Analysten mitgeteilt, die die PK-Ergebnisse bis zum Datenbankschluss für die doppelblinde Behandlung vertraulich behandelten.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

Die Identität der Behandlungen (Iptacopan oder Placebo) wurde durch die Verwendung von Prüfpräparaten verschleiert, die hinsichtlich Verpackung, Beschriftung, Verabreichungsschema, Aussehen, Geschmack und Geruch alle identisch waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden mehrere Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Die Patienten im Iptacopan-Arm hatten eine stärker ausgeprägte Proteinurie und eine niedrigere eGFR. Außerdem war das Durchschnittsalter der Teilnehmer im Iptacopan-Arm im Vergleich zu Placebo etwas niedriger. Die Mehrheit der Teilnehmer in beiden Behandlungsgruppen hatte eine elektronenmikroskopisch basierte Diagnose von C3GN, wobei es im Iptacopan-Arm im Vergleich zur Placebo-Gruppe numerisch mehr Teilnehmer mit einer DDD-Diagnose gab. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem schwereren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie APPEAR-C3G wird auf Studienebene als hoch bewertet. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, die Studienbehandlung wurde für Patienten und Behandler vollständig verblindet durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, jedoch lagen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor:

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität (Todesfälle)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle)“ wird in der Studie APPEAR-C3G als hoch bewertet, da es auf Studienebene hoch war und weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Endpunkt: Proteinurie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Proteinurie“ wird in der Studie APPEAR-C3G als hoch bewertet, obwohl der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch und es bestehen sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe oben), weswegen das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Hämaturie**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hämaturie“ wird in der Studie APPEAR-C3G als hoch bewertet, obwohl der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch und es bestehen sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe oben), weswegen das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: eGFR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „eGFR“ wird in der Studie APPEAR-C3G als hoch bewertet, obwohl der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch und es bestehen sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe oben), weswegen das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Kombiniertes Nierenendpunkt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kombinierter Nierenendpunkt“ wird in der Studie APPEAR-C3G als hoch bewertet, obwohl der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch und es bestehen sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe oben), weswegen das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Glomeruläre Entzündung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung“ wird in der Studie APPEAR-C3G als hoch bewertet, obwohl der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch und es bestehen sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe oben), weswegen das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: FACIT-Fatigue

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten für den FACIT-Fatigue lagen durchgehend bis einschließlich Tag 180 bei über 80 % insgesamt sowie pro Behandlungsgruppe.

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „FACIT-Fatigue“ wird in der Studie APPEAR-C3G als hoch bewertet, obwohl der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch und es bestehen sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe oben), weswegen das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten für die EQ-5D-5L VAS lagen durchgehend bis einschließlich Tag 180 bei über 80 % insgesamt sowie pro Behandlungsgruppe.

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ wird in der Studie APPEAR-C3G als hoch bewertet, obwohl der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch und es bestehen sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe oben), weswegen das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: PGI-S**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten für den PGI-S lagen durchgehend bis einschließlich Tag 180 bei über 80 % insgesamt sowie pro Behandlungsgruppe.

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „PGI-S“ wird in der Studie APPEAR-C3G als hoch bewertet, obwohl der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch und es bestehen sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe oben), weswegen das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten für den SF-36 lagen durchgehend bis einschließlich Tag 180 bei über 80 % insgesamt sowie pro Behandlungsgruppe.

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)“ wird in der Studie APPEAR-C3G als hoch bewertet, obwohl der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch und es bestehen sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe oben), weswegen das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Nebenwirkungen (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten, und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt. Im Iptacopan-Arm befanden sich im Vergleich zu Placebo mehr jüngere und mehr männliche Patienten. Auch zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren die Patienten im Iptacopan-Arm durchschnittlich jünger bzw. erkrankten mehr dieser Patienten in einem jüngeren Alter im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Iptacopan-Arm gab es im Vergleich zum Placebo-Arm mehr Patienten mit einem DDD-Subtyp. Diese Unterschiede deuten auf eine jüngere Population mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp im Iptacopan-Arm hin. Sowohl bei Morbiditätsendpunkten (Proteinurie erfasst über die UPCR und eGFR) als auch bei einem patientenberichteten Endpunkt zur Fatigue (PGI-S) lagen zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die das Behandlungsergebnis verzerrt haben könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ wird in der Studie APPEAR-C3G als hoch bewertet, obwohl der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch und es bestehen sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe oben), weswegen das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
