

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Iptacopan

Neues Anwendungsgebiet: Komplement-3-Glomerulopathie

Datum der Veröffentlichung: 1. August 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund	8
1 Fragestellung	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	10
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität	16
2.3.2 Morbidität	16
2.3.3 Lebensqualität	22
2.3.4 Sicherheit	23
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	24
2.4 Statistische Methoden	25
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	27
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	29
3.1 Mortalität	32
3.2 Morbidität	32
3.3 Lebensqualität	34
3.4 Sicherheit	35
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	38
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Iptacopan	38
4.2 Design und Methodik der Studie	38
4.3 Mortalität	40
4.4 Morbidität	40
4.5 Lebensqualität	40
4.6 Sicherheit	41
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	43
Referenzen	45
Anhang	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie APPEAR-C3G.....	10
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie APPEAR-C3G	14
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie APPEAR-C3G während der doppelt- verblindeten, placebokontrollierten Studienphase.....	14
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie APPEAR-C3G.....	15
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie APPEAR-C3G .24	
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie APPEAR-C3G	27
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie APPEAR-C3G	28
Tabelle 9: Allgemeine Angaben der doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Studienphase; Studie APPEAR-C3G (finaler Datenschnitt: 06.05.2024).....	29
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Studienphase; Studie APPEAR-C3G (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)	29
Tabelle 11: Veränderung des FACIT-Fatigue bis Monat 6 gegenüber Baseline, MMRM-Analyse; Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)	33
Tabelle 12: Veränderung der EQ-5D-5L VAS bis Monat 6 gegenüber Baseline, MMRM-Analyse; Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)	33
Tabelle 13: Veränderung des SF-36 bis Monat 6 gegenüber Baseline, MMRM-Analyse; Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)	34
Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase, Studie APPEAR-C3G, SAF-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024).....	35
Tabelle 15: UE, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der doppelt-verblindeten Studienphase in der Studie APPEAR-C3G; SAF-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024).....	36
Tabelle 16: UE von besonderem Interesse (post-hoc) während der doppelt-verblindeten Studienphase in der Studie APPEAR-C3G; SAF-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)	37
Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (finaler Datenschnitt: 06.05.2024).....	43
Tabelle 18: Veränderung der Proteinurie von Baseline bis Monat 6, MMRM-Analysen; Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)	47
Tabelle 19: Veränderung der eGFR von Baseline zu Monat 6, MMRM-Analysen; Studie APPEAR- C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)	48
Tabelle 20: Verbesserung und Verschlechterung zu/bis Monat 6 des FACIT-Fatigue (post-hoc); Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)	49

Tabelle 21: Verbesserung bzw. Verschlechterung zu/bis Monat 6 des EQ-5D VAS (post-hoc); Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)	50
Tabelle 22: Verbesserung bzw. Verschlechterung zu/bis Monat 6 des SF-36 (post-hoc); Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)	50
Tabelle 23: Veränderung des PGI-S bis Monat 6 gegenüber Baseline, MMRM-Analyse (post-hoc); Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024).....	51
Tabelle 24: Verbesserung bzw. Verschlechterung zu/bis Monat 6 des PGI-S (post-hoc); Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie APPEAR-C3G [16]	14
Abbildung 2: C3G-Histopathologie Index; Marker und Scoring [1]	52

Abkürzungsverzeichnis

ACEi	Angiotensin-Converting Enzym-Inhibitor
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
C3G	Komplement-3-Glomerulopathie
C3GN	C3-Glomerulonephritis
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DDD	Dense Deposit Disease
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EOS	Studienende (End Of Study)
EOT	Behandlungsende (End Of Treatment)
EPAR	European Public Assessment Report
ePRO	Gerät zur elektronischen Erfassung der Patient-Reported Outcomes (electronic Patient Reported Outcome)
EQ-5D-5L VAS	EuroQol 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
J2R	Jump-to-Reference
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LS	Least square
MAR	Missing at Random
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. a.	nicht anwendbar
NYHA	New York Heart Association
PCS	Physical Component Summary
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patient-Reported Outcomes

PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RASi	Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor
RR	Relatives Risiko
SAF	Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF-36	Short-Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium-Glucose Linked Transporter 2
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UACR	Urine-Albumin-Kreatinin-Ratio
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalwertes (Upper Limit of Normal)
UPCR	Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnis (Urine Protein-to-Creatinine Ratio)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Hintergrund

Iptacopan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Iptacopan zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den European Public Assessment Report (EPAR)), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Iptacopan in seiner Sitzung am 29. Juli 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 17. April 2025 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 01. August 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Iptacopan (Fabhalta[®]) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [14]:

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.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 200 mg, die zweimal täglich oral eingenommen wird.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als rele- vant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
APPEAR-C3G (CLNP023B12301) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Iptacopan herangezogene Unterlagen

- Dossier und Zusatzanalysen des pU zu Iptacopan [11,12,13]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie APPEAR-C3G [15,16,17,18,19]
- Fachinformation zu Iptacopan [14]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Iptacopan im vorliegenden AWG basiert auf der Zulassungsstudie APPEAR-C3G (CLNP023B12301). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie APPEAR-C3G

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan (LNP023) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nativer C3G.</p> <p>Die Studienpopulation war unterteilt in 2 Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche Patientinnen und Patienten (12–17 Jahre) • Erwachsene Patientinnen und Patienten (18–60 Jahre) <p>Die Kohorte der jugendlichen Patientinnen und Patienten entspricht gemäß Fachinformation nicht der Zulassungspopulation. Entsprechend wird im Folgenden ausschließlich die Kohorte der erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Nutzenbewertung herangezogen und beschrieben.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Iptacopan:Placebo): <ul style="list-style-type: none"> ○ stratifiziert nach Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure (ja vs. nein) <p>Studienablauf (siehe Abbildung 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Periode (3 Monate) • Behandlungs-Periode (12 Monate), bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ○ 6-monatige doppelt-verblindete, placebokontrollierte Studienphase ○ 6-monatige offene, einarmige Studienphase • Sicherheits-Follow-up (1 Monat) oder Übergang in die offene Extensionsstudie (B12001B) <p>Die 6-monatige doppelt-verblindete, placebokontrollierte Studienphase ist Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Studie APPEAR-C3G ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patientinnen und Patienten mit C3G zwischen 18 und 60 Jahren¹. • C3G-Diagnose bestätigt durch eine Nierenbiopsie innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening². • Maximal empfohlene bzw. tolerierte Dosis eines Renin-Angiotensin-System-Inhibitors (RASi) z. B. Angiotensin-Converting Enzyminhibitor (ACEi) oder Angiotensinrezeptorblocker (ARB) vor Randomisierung, welches seit mindestens 90 Tagen (oder entsprechend der Richtlinie) angewendet wurde³. • Bei Gabe anderer antiproteinurischer Medikamente (bspw. Mycophenolsäure, Kortikosteroiden, SGLT2-Inhibitoren und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten) stabile Dosis für ≥ 90 Tage vor der Randomisierung. • Reduziertes Serum-C3 (definiert als $< 0,85$-fache der unteren Grenze des zentralen Labor-Normalbereichs, d. h. < 77 mg/dL) zum Zeitpunkt des Screenings. • UPCR $\geq 1,0$ g/g⁴ bzw. UPCR $\geq 3,0$ g/g (entspricht hochgradiger Proteinurie)⁵. • eGFR (mittels CKD-EPI-Formel) oder gemessene GFR. ≥ 30 ml/min/1,73 m² zum Zeitpunkt des Screenings und an Tag -15. • Impfung gegen Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae⁶ und Haemophilus influenzae vor Studienbeginn bzw. Auffrischung oder Erstimpfung mindestens 2 Wochen vor erster Studienmedikation. Wenn o. g. Zeitraum nicht eingehalten werden kann, dann erfolgt prophylaktische antibiotische Behandlung. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfolgte Zell- oder Organtransplantation (einschließlich Nierentransplantation). • Schnell fortschreitende, sichelförmige Glomerulonephritis (definiert als 50%ige Abnahme der eGFR innerhalb von 3 Monaten) mit Nierenbiopsiebefund einer glomerulären Sichelbildung bei mindestens 50 % der Glomeruli⁷. • Interstitielle Fibrose/Tubulusatrophie von mehr als 50 %.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, bestätigt durch die Messung der freien Leichtketten im Serum oder andere Untersuchungen gemäß dem lokalen Behandlungsstandard. • Systolischer Blutdruck < 80 mmHg oder > 160 mmHg, diastolischer Blutdruck < 50 mmHg oder > 100 mmHg oder Pulsfrequenz < 45 bpm oder > 100 bpm. • Body-Mass-Index (BMI) > 38 kg/m² bei Screening und Randomisierung; Körpergewicht < 35 kg bei Screening und Randomisierung. • Aktive systemische bakterielle, virale oder Pilzinfektion innerhalb von 14 Tagen vor Verabreichung der Studienmedikation. • Fieber ≥ 38° C innerhalb von 7 Tagen vor Verabreichung der Studienmedikation. • Wiederkehrende invasive Infektionen durch eingekapselte Organismen, z. B. N. meningitidis und S. pneumoniae. • Schwere Komorbidität, einschließlich aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ fortgeschrittene Herzerkrankung (z. B. NYHA-Klasse IV), ○ schwere Lungenerkrankung (z. B. schwere pulmonale Hypertonie (WHO-Klasse IV)), ○ Lebererkrankung (z. B. aktive Hepatitis-B-Virus- oder Hepatitis-C-Virus-Infektion). • Leberschädigung, die durch abnorme Leberfunktionstests⁸⁾ beim Screening angezeigt wird. • Nachweis einer Harnwegsobstruktion oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen bei Screening und Randomisierung. • Postinfektiöse Glomerulonephritis zum Zeitpunkt des Screenings, basierend auf der Einschätzung des Prüfpersonals⁶⁾. • Anamnestische oder aktuell diagnostizierte EKG-Anomalien, welche als Sicherheitsrisiko für die Teilnehmenden erachtet werden z. B. anhaltende ventrikuläre Tachykardie und klinisch signifikanter atrioventrikulärer Block (AV-Block) zweiten oder dritten Grades ohne Herzschrittmacher. • Vorgeschichte eines bösartigen Tumors (außgenommen lokalisiertes Basalzellkarzinom der Haut oder In-situ-Zervixkarzinom), behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre. • Verwendung von Inhibitoren von Komplementfaktoren (z. B. Faktor B, Faktor D, C3-Inhibitoren, Anti-C5-Anti-körper, C5a-Rezeptor-Antagonisten) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening. • 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.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 132 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 74 Intervention: N = 38 Kontrolle: N = 36

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 35 Zentren in 18 Ländern (Tschechien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Niederlande, Spanien; Schweiz, Türkei, Großbritannien, Kanada, USA, Argentinien; Brasilien, China, Indien, Japan)</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Patient erste Visite: 28. Juli 2021 • Letzter Patient letzte Visite: 06. Mai 2024 <p>Datenschnitte (präspezifiziert)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interimsdatenschnitt⁹⁾ 07. November 2023 • Finaler Datenschnitt: 06. Mai 2024
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Proteinurie (UPCR) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen des kombinierten Nierenendpunktes (eGFR und Proteinurie) • Veränderung der eGFR • Veränderung der glomerulären Entzündung • FACIT-Fatigue • Sicherheit und Verträglichkeit <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämaturie • C3 im Serum sowie glomeruläre C3-Ablagerungen und Chronizität • weitere Laborparameter • EQ-5D-5L VAS • PGI-S • SF-36

¹⁾ Abweichung von der Zulassungspopulation gemäß Fachinformation, nicht eingeschlossen werden demnach Personen, welche älter als 60 Jahre sind.

²⁾ Falls keine bestätigende Nierenbiopsie vorlag, konnte eine Bestätigung mittels Gewebebiopsie zu Tag -45 erfolgen. Die Eignung mittels pathologischen Berichts erfolgte durch das Prüfpersonal.

³⁾ Abweichung von Zulassungspopulation gemäß Fachinformation, nicht eingeschlossen werden demnach Personen, die gegenüber RASi intolerant sind bzw. bei denen diese kontraindiziert sind.

⁴⁾ Laut Originalprotokoll vom 03. März 2021; gemessen mittels der ersten morgendlichen Urinprobe an Tag -75 und Tag -15.

⁵⁾ Mit Protokollversion 0.1 vom 15. November 2022 eingeführt. Gemessen mittels der ersten morgendlichen Urinprobe an Tag -75 und Tag -15. Ziel der Protokolländerungen war, etwa die Hälfte der Studienteilnehmenden mit hochgradiger Proteinurie einzuschließen.

⁶⁾ Mit Protokollversion 0.1 vom 15.11.2022 eingeführt.

⁷⁾ Abweichung von der Zulassungspopulation gemäß Fachinformation, nicht eingeschlossen werden demnach Personen mit schnell fortschreitender, sichelförmiger Glomerulonephritis.

⁸⁾ Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyl-Transferase und alkalische Phosphatase dürfen den dreifachen oberen Grenzwert der Norm (ULN) nicht überschreiten. Serumbilirubin darf den zweifachen ULN nicht überschreiten (Ausnahme von Personen mit Gilbert-Syndrom).

⁹⁾ Präspezifizierte primäre Wirksamkeitsanalyse mit Ende der 6-monatigen doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Studienphase.

Abkürzungen: ACEi: Angiotensin-Converting Enzyminhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; AV-Block: Atrioventrikulärer Block; C3G: Komplement-3-Glomerulopathie; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; NYHA: New York Heart Association; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RASi: Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor; SF-36: Short-Form 36; SGLT2: Sodium-Glucose Linked Transporter 2; ULN: oberer Grenzwert der Norm; UPCR: Urine Protein-to-Creatinine Ratio; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

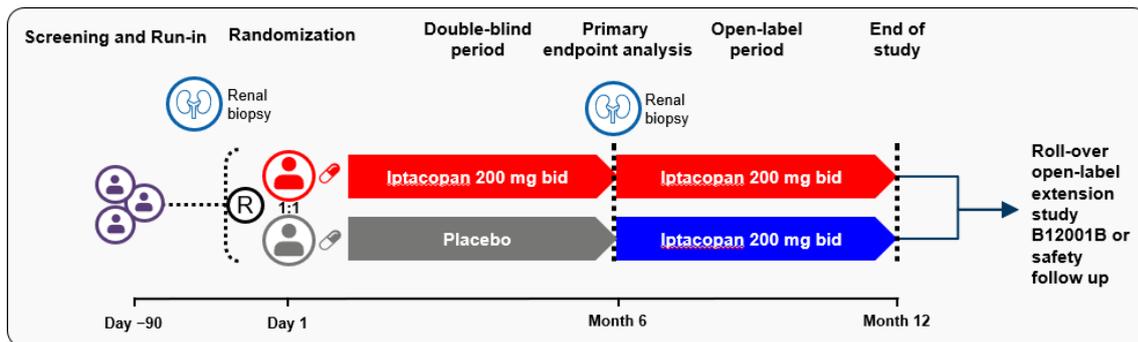


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie APPEAR-C3G [16]

Protokolländerungen

Es wurden 2 globale Änderungen des Originalprotokolls vom 03. März 2021 nach Beginn der Studie (erste Studienvsitede: 28. Juli 2021) vorgenommen. Die relevanten Änderungen aus Protokollversion 0.1 sind Tabelle 3 zu entnehmen. Die Protokollversion 0.2 vom 22. Januar 2024 wurde erst nach Abschluss der für die Nutzenbewertung relevanten doppelverblindeten, placebokontrollierten Studienphase eingeführt, weshalb die Änderungen für die Nutzenbewertung als nicht relevant eingestuft werden.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie APPEAR-C3G

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 0.1 vom 15.11.2022, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> Erweiterung um das Einschlusskriterium „UPCR \geq 3,0 g/g“, mit dem Ziel, etwa die Hälfte der Studienteilnehmenden mit hochgradiger Proteinurie einzuschließen

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; UPCR: Urine Protein-to-Creatinine Ratio.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie APPEAR-C3G während der doppelverblindeten, placebokontrollierten Studienphase

Intervention	Kontrolle
Screening-Periode (bis zu 90 Tage)	
Stabile Behandlung mit RAS-Inhibitor (z. B. ACEi oder ARB) bei maximaler bzw. maximal verträglicher Tagesdosis (für mindestens 90 Tage; siehe Einschlusskriterien Tabelle 2)	
Behandlungsperiode: Doppelblinde, randomisiert kontrollierte Behandlungsphase (6 Monate)	
Iptacopan <ul style="list-style-type: none"> 200 mg; 2 x täglich oral 	Placebo <ul style="list-style-type: none"> 2 x täglich oral
RAS-Inhibitor¹⁾ <ul style="list-style-type: none"> maximale oder maximal verträgliche Tagesdosis 	
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> Lebendimpfstoffe Cyclophosphamide und Komplementinhibitoren (Eculizumab, Rituximab) Cyclosporin und Calcineurin-Inhibitoren Immunsuppressiva (andere als Mycophenolsäure und Kortikosteroide) Blutplasmatransfusionen 	

Intervention	Kontrolle
Erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide (systemisch²⁾, topisch³⁾) • Mycophenolsäure/Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolat-Natrium²⁾ • SGLT2-Inhibitoren²⁾ 	

¹⁾ Gleichbleibende Behandlung entsprechend der Vortherapie mit RAS-Inhibitor.

²⁾ Dosierung bis $\leq 7,5$ mg pro Tag (oder äquivalent), gemäß der Dosierung vor Studienbeginn. Dosisanpassungen waren bei Nebenwirkungen oder aus Sicherheitsgründen erlaubt.

³⁾ Gemäß der Dosierung vor Studienbeginn. Dosisanpassungen waren bei Nebenwirkungen oder aus Sicherheitsgründen erlaubt.

Abkürzungen: ACEi: Angiotensin-Converting Enzyminhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; RAS: Renin-Angiotensin-System; SGLT2: Natrium-Glucose Linked Transporter 2.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie APPEAR-C3G

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
Proteinurie ¹⁾	Morbidität	Ja	Nein ²⁾
eGFR		Ja	Nein
Kombinierter Nierenendpunkt		Ja	Nein
Hämaturie		Ja	Nein
Glomeruläre Entzündung		Ja	Nein
FACIT-Fatigue		Ja	Ja
PGI-S		Ja	Nein ³⁾
EQ-5D-5L VAS		Ja	Ja
SF-36		Lebensqualität	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Der primäre Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt (siehe Kapitel 2.3.2).

³⁾ Aufgrund der Mehrfacherfassung des Symptoms Fatigue wird der Endpunkt aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt (siehe Kapitel 2.3.2).

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-5L VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short-Form 36.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die während der Studie APPEAR-C3G aufgetretenen Todesfälle jeglicher Ursache wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung kontinuierlich erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen. Der Endpunkt wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Proteinurie

Der Endpunkt „Proteinurie“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Da es sich bei dem Endpunkt um den primären Endpunkt handelt, wird dieser aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Proteinurie wird in der Studie APPEAR-C3G anhand des Verhältnisses von Protein- zu Kreatininkonzentration im Urin (Urin-Protein-Kreatinin-Ratio, UPCR) erfasst und in der Einheit g/g gemessen. Der UPCR-Wert zur jeweiligen Visite wurde durch den Mittelwert 2 gewonnener 24-Stunden-Sammelurinproben gebildet, wobei die zweite Messung innerhalb eines 10-tägigen Zeitraums vorliegen sollte. Lag nur eine Probe vor, wurde diese für die Analyse verwendet. Höhere Werte in der UPCR entsprechen einer stärker ausgeprägten Proteinurie.

Präspezifiziert waren kontinuierliche Auswertungen (geometrische Mittelwertsveränderung, prozentuale Veränderung der UPCR) mittels Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), die mit dem Studienbericht vorgelegt wurden. Es wurden zusätzlich folgende post-hoc-Auswertungen eingereicht:

- Anteil der Personen mit Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline
- Anteil der Personen mit Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g gegenüber Baseline
- Anteil der Personen 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 Personen mit Verbesserung um mindestens eine Stufe (siehe oben) und gleichzeitiger Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline
- Anteil der Personen mit Reduktion der UPCR um ≥ 50 % gegenüber Baseline

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es werden die im Studienprotokoll prä-spezifizierten kontinuierlichen Auswertungen mittels MMRM im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und wird demnach als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Die Schwere der Proteinurie kann gemeinsam mit der Nierendysfunktion (gemessen über eGFR) zur Therapieentscheidung bei C3G herangezogen werden [9]. Gleichermaßen weist der EPAR [5] darauf hin, dass die Reduktion der Proteinurie in Kombination mit der Verbesserung der eGFR zu bewerten ist, da letztere eine stärkere Korrelation mit renalen Ereignissen aufweist als die Proteinurie [7]. Untersuchungen zur Surrogatvalidierung werden durch den pU nicht vorgelegt. Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

eGFR

Der Endpunkt „eGFR“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der Einschätzung der European Medicines Agency (EMA) zur Bedeutung der eGFR hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse des primären Endpunktes „Proteinurie“ werden die Ergebnisse im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde mittels der folgenden CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)-Formel berechnet:

- $eGFR = 141 \times \min(SKr / \kappa, 1)^\alpha \times \max(SKr / \kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \times 1,018$ [falls weiblich] $\times 1,159$ [falls dunkle Hautfarbe]; wobei SKr = Serumkreatinin in mg/dl; geschlechtsabhängiger Faktor $\kappa = 0,7$ (Frau) bzw. $0,9$ (Mann) und geschlechtsabhängiger Faktor $\alpha = -0,329$ (Frau) bzw. $-0,411$ (Mann).

Ein höherer eGFR-Wert entspricht einer besseren glomerulären Filtration.

In der Studie APPEAR-C3G wurde die Veränderung der eGFR von Baseline zu Monat 6 untersucht, wobei als Baselinewert der Mittelwert der Visiten Tag -15 und Tag 1 herangezogen wurde. Falls nur einer der beiden Werte verfügbar war, wurde dieser Wert verwendet. Präspezifiziert waren kontinuierliche Auswertungen mittels MMRM. Diese Auswertungen wurden mit dem Studienbericht vorgelegt. Es wurden zusätzlich folgende post-hoc Auswertungen eingereicht

- Anteil der Patienten mit ≤ 15 % Reduktion der eGFR gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit ≤ 10 % Reduktion der eGFR gegenüber Baseline

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es werden die im Studienprotokoll prä-spezifizierten kontinuierlichen Auswertungen mittels MMRM im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Untersuchungen zur Surrogatvalidierung werden durch den pU nicht vorgelegt. In Bezugnahme auf die Ausführungen der EMA zum primären Endpunkt „Proteinurie“ wird der Endpunkt zur Interpretation der diesbezüglichen Ergebnisse zusätzlich im Anhang dargestellt. Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

Kombinierter Nierenendpunkt

Der „Kombinierte Nierenendpunkt“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie APPEAR-C3G wurde mittels des kombinierten Nierenendpunkts der Anteil an Personen mit einer eingeschränkten Reduktion der eGFR bei gleichzeitig mindestens einer Halbierung der UPCR erfasst. Die Erhebung der beiden Teilkomponenten erfolgte, wie unter den Endpunkten „Proteinurie“ und „eGFR“ beschrieben.

Es wurden folgende 2 Auswertungen vorgelegt, wobei lediglich erstere laut Studienprotokoll präspezifiziert war:

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit $\leq 15\%$ Reduktion der eGFR und $\geq 50\%$ Reduktion der UPCR gegenüber Baseline.
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit $\leq 10\%$ Reduktion der eGFR und $\geq 50\%$ Reduktion der UPCR gegenüber Baseline.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist es erforderlich, dass die jeweiligen Einzelkomponenten als patientenrelevant erachtet werden. Beide Endpunktkomponenten stellen im vorliegenden Fall jedoch Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und werden demnach als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Zusätzlich liegt keine Rationale für die gewählten Schwellenwerte vor. Die Endpunkte „Proteinurie“ und „eGFR“ werden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt. Eine Darstellung des kombinierten Endpunkts erfolgt nicht. Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Hämaturie

Der Endpunkt „Hämaturie“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Vorliegen einer Hämaturie wurde in der Studie APPEAR-C3G mittels Teststreifen erfasst. Die Analyse der Teststreifen erfolgte durch ein Zentrallabor. Eine höhere Menge an Erythrozyten im Blut entspricht einer stärker ausgeprägten Hämaturie. Es wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF) bis Tag 180 untersucht.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Der pU legt keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Hämaturie als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Glomeruläre Entzündung

Der Endpunkt „Glomeruläre Entzündung“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die glomeruläre Entzündung wurde in der Studie APPEAR-C3G mittels Nierenbiopsien untersucht. Zur Bewertung der histopathologischen Befunde, wurde der C3G-Histopathologie-Index (C3G-HI) berechnet. Dieser umfasst sowohl die Krankheitsaktivität als auch die -chronizität. Die Bewertung erfolgte von 3 unabhängigen, verblindeten Nephro-pathologinnen und -pathologen mittels Lichtmikroskopie.

Die Krankheitsaktivität wird durch die folgenden 7 spezifischen Aktivitätsparameter bewertet:

- mesangiale Hyperzellularität,
- endokapilläre Proliferation,
- Morphologie der membranproliferativen Glomerulonephritis,
- Leukozyteninfiltration,
- Sichelbildung,
- fibrinoide Nekrose und
- interstitielle Entzündung.

Die Aktivitätsparameter werden semiquantitativ mit 0 bis 3 Punkten nach Bomback et al. (2018) [1] bewertet (siehe Abbildung 2 im Anhang). Mittels Summation der Einzelwerte kann ein Gesamtaktivitätswert zwischen 0 und 21 erreicht werden, wobei höhere Werte eine stärkere glomeruläre Entzündungsaktivität anzeigen.

Die Chronizität wird anhand der folgenden 4 histologischen Merkmale bewertet:

- globale oder segmentale Glomerulosklerose,
- tubuläre Atrophie,
- interstitielle Fibrose und
- Arteriosklerose.

Die ersten 3 beschriebenen Merkmale werden mit 0 bis 3 Punkten und die Arteriosklerose mit 0 oder 1 Punkt bewertet. Somit ergibt sich ein Gesamtchronizitätswert zwischen 0 und 10, wobei höhere Werte auf einen höheren Grad der chronischen Schädigung hinweisen.

Die Veränderung des Krankheitsaktivitäts- und Chronizitätswertes von Baseline zu Monat 6 erfolgte präspezifiziert unter Verwendung eines Kovarianzmodells. Post-hoc liegen mit Modul 4 lediglich Analysen hinsichtlich des Krankheitsaktivitätswerts vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Ergebnisse zur Krankheitsaktivität und -chronizität sind laut Studienbericht zwar präspezifiziert, jedoch wird im vorliegenden Dossier lediglich der Krankheitsaktivitätswert berichtet. Eine Rationale dafür ist in den eingereichten Studienunterlagen nicht ersichtlich.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Der pU legt keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der glomerulären Entzündung als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Fatigue

FACIT-Fatigue

Der Endpunkt „FACIT-Fatigue“ (Functional Assessment of Chronic Illness Therap) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Fatigue wurde in der Studie APPEAR-C3G u. a. mittels des FACIT-Fatigue in Version 4 erhoben. Der FACIT-Fatigue ist ein Fatigue-spezifisches Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) und umfasst 13 Items, die das Ausmaß der Fatigue, deren Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten und die Funktion in der vergangenen Woche erfassen. Die Patientinnen und Patienten beantworten die Items auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („Überhaupt keine Beeinträchtigung“) bis 4 („Sehr schwere Beeinträchtigung“). Die gegebenen Antworten werden laut Auswertungsbogen teils umgekehrt ("reversed") gewertet. Der FACIT-Fatigue-Score berechnet sich aus Summe der vorhandenen Antworten multipliziert mit 13 und wird anschließend durch die Anzahl der tatsächlich beantworteten Items geteilt. Entsprechend ergibt sich ein FACIT-Fatigue-Score zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte geringere Beeinträchtigungen anzeigen.

Die Erhebung erfolgte mittels electronic Patient Reported Outcome (ePRO). Die Reihenfolge der verschiedenen PRO (Patient-Reported Outcomes)-Erhebungen war vorgegeben und durfte nicht verändert werden. Der FACIT-Fatigue wurde jeweils vor dem Patient Global Impression of Severity (PGI-S) ausgefüllt. Ein Überspringen des Fragebogens war nicht gestattet.

Präspezifiziert waren kontinuierliche Auswertungen mittels MMRM. Diese Auswertungen wurden mit dem Studienbericht vorgelegt. Post-hoc wurden Responderanalysen zum Anteil der Personen mit Verschlechterung bzw. zum Anteil der Personen mit Verbesserung von Baseline bis Monat 6 eingereicht. Als Responsekriterium für eine Verschlechterung/Verbesserung wurde ein relevanter Schwellenwert von $\geq 7,8$ Punkten (15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Scores angewendet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen. Die Validität des FACIT-Fatigue wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt. In der Studie APPEAR-C3G wird die Fatigue über mehrere Instrumente (FACIT-Fatigue und PGI-S) erhoben und stellt somit eine inhaltliche Überschneidung (Doppelerfassung) dar.

PGI-S

Der Endpunkt „PGI-S“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund von Mehrfacherfassung. Aus Transparenzgründen erfolgt eine Darstellung im Anhang.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Fatigue wurde in der Studie APPEAR-C3G u. a. mittels des „Patient Global Impression of Severity“ (PGI-S) erhoben. Der PGI-S besteht aus einer einzigen Frage zur Erfassung der Schwere der Fatigue in den vorangegangenen 7 Tagen (Übersetzt aus dem Englischen: „Wie würden Sie den Schweregrad Ihrer allgemeinen Fatigue-Symptome in den letzten 7 Tagen

einschätzen?“). Die Einschätzung der Patientinnen und Patienten erfolgt auf einer 5-stufigen-Skala von 0 („keine Symptome“) bis 4 („sehr schwere Symptome“). Ein höherer PGI-S-Wert entspricht einer stärker ausgeprägten Symptomatik.

Die Erhebung erfolgte mittels ePRO. Die Reihenfolge der verschiedenen PRO-Erhebungen war vorgegeben und durfte nicht verändert werden. Der PGI-S wurde jeweils nach dem FACIT-Fatigue ausgefüllt. Ein Überspringen des Fragebogens war nicht gestattet.

Präspezifiziert war die deskriptive Auswertung hinsichtlich der Veränderung in der Symptomatik („verschlechtert“; „stabil“ oder „verbessert“) von Baseline zu Monat 6. Diese Auswertung wurde mit dem Studienbericht vorgelegt. Post-hoc wurden kontinuierliche Auswertungen mittels MMRM und Responderanalysen zum Anteil der Personen mit Verschlechterung bzw. zum Anteil der Personen mit Verbesserung von Baseline bis Monat 6 eingereicht. Als Responsekriterium für eine Verschlechterung/Verbesserung wurde ein Schwellenwert von ≥ 1 Punkt (20 % der Skalenspannweite) des PGI-S-Scores angewendet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. In der Studie APPEAR-C3G wird die Fatigue über mehrere Instrumente (FACIT-Fatigue und PGI-S) erhoben und stellt somit eine inhaltliche Überschneidung (Doppelerfassung) dar. Es ist zudem unklar, welchen Effekt das zuvor erfolgte Ausfüllen des FACIT-Fatigue auf die Bewertung des PGI-S hat. Der PGI-S scheint keine Informationen zu erheben, die inhaltlich wesentlich über den FACIT-Fatigue hinausgehen. Der Endpunkt wird daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und nur aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität

Die Einschätzung der Patientinnen und Patienten zum Schweregrad der jeweils eigenen erkrankungsspezifischen Symptomatik ist als patientenrelevant zu bewerten, wobei eine Erhebung per PGI-S grundsätzlich als geeignet eingeschätzt wird. Es ist einschränkend zu berücksichtigen, dass keine Überprüfung der Gütekriterien des Items und der Skalenausprägungen (0–4) bezüglich der C3G vorliegt.

EQ-5D-5L VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ (EuroQol 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der selbsteingeschätzte allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie APPEAR-C3G mittels „European Quality of Life 5-Dimension“ (EQ-5D) erhoben. Die verwendete visuelle Analogskala des EQ-5D (EQ-5D-VAS) erfasst den aktuellen patientenberichteten Gesundheitszustand auf einer Skala, deren Punktwerte von 100 („die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“) bis 0 („die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“) reicht. Die Erhebung erfolgte mittels ePRO.

Präspezifiziert waren kontinuierliche Auswertungen mittels MMRM. Diese Auswertungen wurden mit dem Studienbericht vorgelegt. Post-hoc wurden Responderanalysen zum Anteil der Personen mit Verschlechterung bzw. zum Anteil der Personen mit Verbesserung von Baseline bis Monat 6 eingereicht. Als Responsekriterium für eine Verschlechterung/Verbesserung wurde ein Schwellenwert von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) des VAS-Scores angewendet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D-5L VAS wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen

Validität

Die Validität der EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.3 Lebensqualität

SF-36

Der Endpunkt "SF-36" (Short-Form 36) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erhebung der Lebensqualität in der Studie APPEAR-C3G wurde die Version 2 des SF-36 eingesetzt. Der SF-36 beinhaltet 36 Items, welche sich auf den Zeitraum der vorangegangenen Woche beziehen und sich den folgenden 8 Domänen zuordnen lassen:

- körperliche Funktionsfähigkeit (PCS),
- körperliche Rollenfunktion (PCS),
- körperlicher Schmerz (PCS),
- allgemeine Gesundheitswahrnehmung (PCS),
- Vitalität (MCS),
- soziale Funktionsfähigkeit (MCS),
- emotionale Rollenfunktion (MCS) und
- psychisches Wohlbefinden (MCS).

Die beschriebenen Domänen werden zu einem „Körperlichen Summenscore“ (Physical Component Summary, PCS) und einem „Psychischen Summenscore“ (Mental Component Summary, MCS) zusammengefasst. Ausgewertet wurden die beiden beschriebenen Summenscores. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt. Die Erhebung erfolgte mittels ePRO.

Präspezifiziert waren kontinuierliche Auswertungen mittels MMRM. Diese Auswertungen wurden mit dem Studienbericht vorgelegt. Post-hoc wurden Responderanalysen zum Anteil der Personen mit Verschlechterung bzw. zum Anteil der Personen mit Verbesserung von Baseline bis Monat 6 eingereicht. Als Responsekriterium für eine Verschlechterung/ Verbesserung wurde ein Schwellenwert von $\geq 9,4$ Punkten (entspricht Umsetzung einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite) des PCS- bzw. MCS-Scores angewendet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar

Patientenrelevanz

Die Lebensqualität mittels SF-36 wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der Endpunkt SF-36 wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden AWG als valide eingeschätzt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein **unerwünschtes Ereignis (UE)** war in der Studie APPEAR-C3G definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis (einschließlich anormaler Laborbefunde, Symptome oder Krankheit), unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament bestand oder nicht. Die Erhebung erfolgte kontinuierlich durch das Prüfpersonal, beginnend mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung über den gesamten doppelt-verblindeten Studienzeitraum. Die Überwachung der Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) erfolgte regelmäßig durch ein Zentrallabor. Die standardisierte Kodierung erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 27.0) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT).

Die Klassifikation der **UE nach Schweregrad** erfolgte anhand folgender studieneigener Kriterien:

- **Leicht:** Vorübergehendes Ereignis, welches minimale Behandlung oder therapeutische Intervention bedarf und die Alltagsaktivitäten nicht beeinträchtigt.
- **Moderat:** Ereignis, welches in der Regel zusätzlicher spezifischer Behandlung bedarf und die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt, jedoch kein signifikantes oder dauerhaftes Schadensrisiko für die Person darstellt.
- **Schwer:** Ereignis, welches Alltagsaktivitäten verhindert oder klinischen Zustand signifikant beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Behandlung erfordern kann.

Der pU gibt keine Begründung an, weshalb diese studieneigene Klassifizierung gewählt wurde und warum diese Beeinträchtigungen im AWG als schwer anzusehen sind.

Als **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)** wurden Ereignisse definiert, die:

- zum Tode führten;
- unmittelbar lebensbedrohend waren;
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führten;
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen;
- eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machten, ausgenommen:
 - Routinebehandlung oder Überwachung der Studienindikation, die nicht im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Erkrankung standen;
 - elektive oder vorausgeplante Behandlung für eine bereits bestehende Erkrankung, welche nicht im Zusammenhang mit der Studienindikation stand und sich nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung nicht verschlechterte;
 - soziale Hintergründe oder Kurzzeitpflege bei gleichzeitiger Abwesenheit einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands;
 - ambulante Notfallbehandlung für ein Ereignis, das nicht die Kriterien für ein SUE erfüllte und nicht in einer Hospitalisierung resultierte;
- anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wurden, d. h. die Patientin / den Patienten gefährdeten oder medizinische oder chirurgische Maßnahmen zur Vermeidung eines der oben genannten Vorfälle erforderlich machten.

Im Studienprotokoll waren keine konkreten **UE von besonderem Interesse (AESI)** prä-spezifiziert. Post-hoc wurden folgende AESI vorgelegt:

- Thrombozytopenie,
- Überempfindlichkeitsreaktionen,
- Infektionen durch verkapselte Bakterien,
- Malignitäten,
- schwerwiegende oder schwere Infektionen,
- testikuläre Auswirkungen,
- Schilddrüsenveränderungen.

Bewertung

Die Operationalisierung für die UE, SUE und AESI ist weitestgehend nachvollziehbar. Zur studienspezifischen Operationalisierung der Schweregradeinteilungen bzw. insbesondere der schweren UE wurden keine Begründungen vorgelegt. Die Operationalisierung kann nicht in Gänze nachvollzogen werden (siehe Validität).

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Die Erhebung von UE, SUE und AESI wird in der vorliegenden Studie grundsätzlich als valide eingeschätzt.

Zur Erhebung von schweren UE ergeben sich jedoch Einschränkungen. Auf Grundlage der vorliegenden Informationen erscheint es nicht als gesichert, ob schwere UE und nicht-schwere UE ausreichend trennscharf voneinander bzw. reliabel erhoben wurden. Während bspw. zur Einteilung als moderates UE mehrere Kriterien zugleich erfüllt werden müssen, liegen bei der Definition von schweren UE „oder“-Verknüpfungen vor, wodurch das Erfüllen eines Kriteriums für die Gradierung als schweres UE ausreicht. Diese Einschränkung ist bei der Interpretation der Ergebnisse von schweren UE zu berücksichtigen.

Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie APPEAR-C3G

Studienphase	Screening/Run-in				Baseline	Randomisierte Behandlungsphase				
	Tag	-90	-75	-45	-15	1	14	30	90	180
Endpunkt										
Todesfälle ¹⁾	kontinuierlich									
FACIT-Fatigue					X	X	X	X	X	X
EQ 5D 5L-VAS					X	X	X	X	X	X
SF-36					X	X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse ²⁾	kontinuierlich									

¹⁾ Wird im Rahmen der Sicherheit erfasst.

²⁾ Ein telefonisches Sicherheits-Follow-up erfolgte für Teilnehmende, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrechen bis zum Studienende (EOS) oder bis 7 Tage nach Behandlungsende (EOT) – in Abhängigkeit davon, welcher Zeitraum länger ist.

Abkürzungen: EOS: Studienende; EOT: Behandlungsende; EQ-5D-5L VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; SF-36: Short-Form 36.

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen basieren auf dem SAP der Studie APPEAR-C3G vom 17. November 2023 (Version 3), sowie dem zusätzlichen SAP vom 03. Mai 2024 (Amendment 1), welcher weiterführende Informationen hinsichtlich beider Studienperioden abbildet.

Analysepopulationen

- **Full Analysis Set (FAS):** Alle Personen, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Teilnehmende werden entsprechend der randomisierten Behandlungszuweisung analysiert.
- **Sicherheitspopulation (SAF):** Alle Personen, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Teilnehmende werden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.

Datenschnitte

Sowohl der Interimsdatenschnitt zum Ende der placebokontrollierten Studienperiode vom 07. November 2023 als auch der finale Datenschnitt vom 06. Mai 2024 zum Studienende waren präspezifiziert. Für die Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt vom 06. Mai 2024 herangezogen.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Es wurden für die Studie APPEAR-C3G eine Vielzahl von Subgruppenanalysen präspezifiziert und eingereicht. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die relevanten Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p -Wert $< 0,05$) dargestellt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Gemäß SAP waren für die in der Nutzenbewertung herangezogenen PRO (FACIT-Fatigue, EQ 5D 5L-VAS und SF-36) Analysen mittels MMRM präspezifiziert. In Modul 4 finden sich darüber hinaus nicht präspezifizierte Responderanalysen für die PRO unter Verwendung eines 15%igen Schwellenwertes. Es wurde sowohl die Verschlechterung als auch die Verbesserung in den PRO von Baseline bis bzw. zu Monat 6 (genaue Operationalisierung unklar) analysiert, wobei die Verbesserung lediglich ergänzend in Modul 4 dargestellt wird. Der pU begründet die ergänzende Darstellung anhand der hohen Baselinewerte der Patientinnen und Patienten in den PRO. Jene fielen teils so hoch aus, dass es laut pU nicht möglich sei, während der Studie noch eine weitere Verbesserung in den PRO zu erzielen. Darüber hinaus bestehe das vorrangige Therapieziel darin, ein Fortschreiten der Erkrankung und somit eine weitere Verschlechterung zu verhindern.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

MMRM

Bei der präspezifizierten Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM wurden fehlende Werte unter der Annahme „Missing at Random“ (MAR) modell-inhärent in den MMRM-Analysen mitberücksichtigt, sofern ein Baselinewert für die jeweilige Person vorlag.

Darüber hinaus sollte laut SAP bei interkurrenten Ereignissen (Nierenersatztherapie oder Einleitung bzw. Intensivierung von Anti-Proteinurika-Therapie) im Iptacopan-Arm eine J2R („Jump-to-Reference“)-Imputation vorgenommen werden. Dabei wurden Patientinnen und Patienten des Iptacopan-Arms ab dem Zeitpunkt eines interkurrenten Ereignisses so ausgewertet, als ob diese dem durchschnittlichen Profil eines Teilnehmers des Placebo-Arms entsprechen. Therapieabbrüche aus jeglichem Grund, wurden per „Treatment Policy“ Ansatz analysiert.

In Modul 4 wird der Umgang mit fehlenden Werten bei der MMRM-Auswertung nicht weiter spezifiziert. Teilnehmende wurden für die Auswertung berücksichtigt, wenn ein auswertbarer Wert zu Studienbeginn und mindestens ein post-Baselinewert verfügbar war. Laut Modul 4 erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

Responderanalysen (PRO)

In die Auswertungen der Responderanalysen gehen nur jene Patientinnen und Patienten ein, bei denen eine Baselinewert in den PRO vorlag (Ipatcopan 36/38 (94,7 %); Placebo 31/36 (86,1 %)). Es finden sich keine Angaben darüber, ob und welche Art von Imputationen angewendet wurden, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Grundsätzlich können zur Auswertung der PRO sowohl Responderanalysen als auch MMRM-Analysen herangezogen werden. Bei langsam progredienten Erkrankungen werden jedoch kontinuierliche Auswertungen unter Berücksichtigung eines längeren Zeitverlaufs bevorzugt dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich Unklarheiten, hinsichtlich der Operationalisierung und Auswertung der post hoc durchgeführten Responderanalysen in Modul 4. Aus den eingereichten Unterlagen des Modul 4 ist nicht eindeutig erkenntlich, ob die Patientinnen und Patienten mit relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung in den PRO von Baseline bis Monat 6 (im Sinne der Erhebungszeitspanne) bzw. jene Patientinnen und Patienten mit relevanter Veränderung von Baseline zu Monat 6 (im Sinne der Erhebungszeitpunkte) als Responder gewertet wurden. Eine Auswertung der Responder mit mindestens einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % des Schwellenwerts über den gesamten 6-monatigen Beobachtungszeitraum wird als nicht sachgerecht bewertet. Darüber hinaus werden Patientinnen und Patienten, bei denen kein Wert in den PRO zur Baseline vorliegt (13,9 % der Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms und 5,3 % der Patientinnen und Patienten des Iptacopan-Arms), nicht in die Responderanalysen einbezogen. Dies wird als eine Verletzung des ITT (Intention to Treat)-Prinzips gewertet. Sensitivitätsanalysen liegen nicht vor. Außerdem unterliegen die Responderanalysen möglichen Deckeneffekten, da die Patientinnen und Patienten teils hohe Baselinewerte in den PRO aufwiesen. Während der pU die ergänzende Darstellung der Verbesserung in den PRO, damit begründet das bei rund 50 % der Patientinnen und Patienten keine Verbesserung möglich gewesen sei, findet sich in Modul 4 keine Rationale, anhand welcher Kriterien bzw. Schwellenwerte er diese Einschätzung ableitet. Darüber hinaus ist fraglich, ob während der kurzen Studiendauer von 6 Monaten und einem langsamen Progress der Erkrankung, eine patientenrelevante Verschlechterung in den Responderanalysen möglich war. Zusammenfassend werden die post hoc durchgeführten Responderanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung bzw. Auswertung nicht berücksichtigt und sowohl die Verschlechterung als auch Verbesserung in den PRO im Anhang dargestellt.

Die präspezifizierte Auswertung der kontinuierlichen Daten mittels MMRM, der Umgang mit fehlenden Werten unter MAR-Annahme sowie die J2R-Imputation bei interkurrenten Ereignissen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als weitestgehend sachgerecht bewertet, da lediglich eine geringe Anzahl interkurrenter Ereignisse vorlag. Die J2R-Imputation stellt einen

eher konservativeren Ansatz im Umgang mit fehlenden Werten dar, da die Imputation mit Daten eines durchschnittlichen Profils von Teilnehmenden der Kontrollgruppe, unter MAR-Annahme, den Behandlungseffekt eher nicht überschätzt und gleichzeitig Annahmen über den weiteren Krankheitsverlauf (hilfreich insbesondere bei progressivverlaufenden Erkrankungen) getroffen werden können. Wie bei den post hoc berichteten Responderanalysen, gehen auch bei den präspezifizierten MMRM-Analysen der PRO lediglich jene Personen mit einem vorliegendem Baselinewert in die Auswertung der kontinuierlichen Daten ein. Dies wird als nicht sachgerecht bewertet und im Verzerrungspotential (siehe Kapitel 2.5) angemerkt. Zusammenfassend werden jedoch die präspezifizierten MMRM-Analysen als angemessen bewertet und in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie APPEAR-C3G

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
APPEAR-C3G	Ja ¹⁾	Ja	Ja ²⁾	Ja	Nein	Ja ³⁾	Hoch

¹⁾ Die randomisierte Patientenliste wurde von einem Interactive-Response-Technology-Anbieter mit Hilfe eines validierten Systems erstellt. Die zufällige Zuordnung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern erfolgte automatisiert nach dem vorgegebenen Stratifizierungsfaktor „Kortikosteroid- oder Mycophenolsäure-Behandlung bei Randomisierung (ja vs. nein)“.

²⁾ Eine Person des Iptacopan-Arms wurde versehentlich zu Monat 3 entblindet, jedoch mit Zeitpunkt der Entblindung von der Behandlung (mit Iptacopan) ausgeschlossen. Die Person verblieb ohne Behandlung in der Studie und nahm an den weiteren Visiten teil.

³⁾ Relevante Ungleichgewichte zwischen den Studienarmen in den Baselinewerten können auf eine ungleiche Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn hindeuten. Patientinnen und Patienten im Iptacopan-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (Klammerangaben gerundet):

- waren um knapp 16 Prozentpunkte häufiger männlich (71 % gegenüber 56 %),
- waren um etwa 14 Prozentpunkte seltener Hispanisch oder Latino (3 % gegenüber 17 %),
- hatten im Median (min; max) eine ausgeprägtere Proteinurie (3,4 (1,3; 10,8) g/g gegenüber 2,6 (1,0; 9,3) g/g) und eine geringere eGFR zu Baseline (91,0 (28; 134,5) ml/min/1,73 m² gegenüber 106,0 (37,0; 135,9) ml/min/1,73 m²),
- wiesen zudem häufiger einen DDD-Krankheitsphänotyp (24 % gegenüber 3 %) und seltener einen C3GN-Subtyp (69 % gegenüber 89 %) auf.

Abkürzungen: C3GN: C3-Glomerulonephritis; DDD: Dense Deposit Disease; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie APPEAR-C3G

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	Ja	Ja	Nein	Ja ¹⁾	Hoch ²⁾
FACIT-Fatigue	Ja	Nein ³⁾	Nein	Ja ¹⁾⁴⁾	Hoch
EQ-5D-5L VAS	Ja	Nein ³⁾	Nein	Ja ¹⁾⁴⁾	Hoch
SF-36	Ja	Nein ³⁾	Nein	Ja ¹⁾⁴⁾	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Ja ¹⁾⁵⁾	Hoch ²⁾

¹⁾ Relevante Ungleichgewichte zwischen den Studienarmen in den Baselinewerten können auf eine ungleiche Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn hindeuten. Patientinnen und Patienten im Ipatcopan-Arm waren im Vergleich zum Placebo-Arm (Klammerangaben gerundet):

- waren um knapp 16 Prozentpunkte häufiger männlich (71 % gegenüber 56 %),
- waren um etwa 14 Prozentpunkte seltener Hispanisch oder Latino (3 % gegenüber 17 %),
- hatten im Median (min; max) eine ausgeprägtere Proteinurie (3,4 (1,3; 10,8) g/g gegenüber 2,6 (1,0; 9,3) g/g) und eine geringere eGFR zu Baseline (91,0 (28,1; 134,5) ml/min/1,73 m² gegenüber 106,0 (37,0; 135,9) ml/min/1,73 m²),
- wiesen zudem häufiger einen DDD-Krankheitsphänotyp (24 % gegenüber 3 %) und seltener einen C3GN-Subtyp (69 % gegenüber 89 %) auf.

²⁾ Es wird trotz einem hohem Verzerrungspotential nicht von eingeschränkter Ergebnissicherheit ausgegangen.

³⁾ Es gehen lediglich jene Patientinnen und Patienten in die Auswertung (MMRM- bzw. Responderanalysen) ein, bei denen ein Wert zu Baseline vorliegt (Ipatcopan 36/38 (94,7 %); Placebo 31/36 (86,1 %)). Es findet sich keine Begründung, warum für jene Patientinnen und Patienten kein Wert zur Baseline vorliegt.

⁴⁾ Hohe Werte in den PRO zur Baseline können zu Deckeneffekten führen.

⁵⁾ Im Studienprotokoll waren keine konkreten AESI präspezifiziert, diese wurden post-hoc vorgelegt.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; C3GN: C3-Glomerulonephritis; DDD: Dense Deposit Disease; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-5L VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PRO: Patient-Reported Outcomes; SF-36: Short-Form 36.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

In Tabelle 9 werden die Ergebnisse der 6-monatigen doppelblinden, placebokontrollierten Studienphase der Studie APPEAR-C3G dargestellt. Insgesamt wurden 132 Personen gescreent, wovon 74 Personen in die Studie eingeschlossen wurden. Als die häufigsten Ausschlusskriterien werden das Nichterreichen des erforderlichen C3-Niveaus im Serum (32 Personen), der UPCR (20 Personen) und der eGFR (5 Personen) genannt. 38 Personen wurden in die Interventionsgruppe „Iptacopan“ und 36 Personen in die Kontrollgruppe „Placebo“ randomisiert.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben der doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Studienphase; Studie APPEAR-C3G (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G Allgemeine Angaben	Iptacopan N = 38	Placebo N = 36
FAS/SAF ¹⁾ , n (%)	38 (100)	36 (100)
Behandlungsabbruch ²⁾ , n (%)	2 (5,3)	0
Aufgrund von:		
Patientenindividueller Entscheidung ³⁾	1 (2,6)	0
Technischen Problemen ⁴⁾	1 (2,6)	0
Interkurrentes Ereignis ⁵⁾ während der doppelt-verblindeten Studienperiode, n (%)	1 (2,6)	0
Behandlungsdauer in Monaten		
MW (SD)	5,77 (0,65)	5,94 (0,25)
Median (min; max)	5,92 (2,99; 6,38)	5,95 (5,10; 6,61)
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max)	k. A.	k. A.

¹⁾ Definition: siehe Kapitel 2.4. In der vorliegenden Studie stimmen die Sicherheits- und ITT-Population überein.

²⁾ Beide Personen verblieben in der Studie (ohne Behandlung) und nahmen weiterhin an den Studienvisiten teil.

³⁾ Es wird keine Begründung für den patientenindividuellen Studienabbruch genannt.

⁴⁾ Als Begründung für den Studienabbruch wird die unbeabsichtigte Entblindung zu Monat 3 genannt.

⁵⁾ Definiert als Nierenersatztherapie bzw. Einleitung oder Intensivierung von Anti-Proteinurika-Therapie. In dem vorliegenden Fall liegt die Therapieeinleitung bzw. -intensivierung mit Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SAF: Sicherheitspopulation; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Studienphase; Studie APPEAR-C3G (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G Charakterisierung der Studienpopulation	Iptacopan N = 38	Placebo N = 36
Charakteristika zu Baseline		
Alter (Jahre)		
MW (SD)	26,1 (10,4)	29,8 (10,8)
Median (min; max)	21,5 (18,0; 52,0)	25,5 (18,0; 60,0)
Geschlecht, n (%)		
männlich	27 (71,1)	20 (55,6)
weiblich	11 (28,9)	16 (44,4)

Studie APPEAR-C3G Charakterisierung der Studienpopulation	Iptacopan N = 38	Placebo N = 36
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
kaukasisch/weiß	27 (71,1)	24 (66,7)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2,6)	1 (2,6)
asiatisch	9 (23,7)	9 (25,0)
indigene Völker Amerikas	0	1 (2,8)
mehrere	0	1 (2,8)
unbekannt	1 (2,6)	0
<i>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</i>		
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)
<i>Region, n (%)</i>		
Europa	22 (57,9)	19 (52,8)
Nordamerika	7 (18,4)	8 (22,2)
sonstige	9 (23,7)	9 (25,0)
<i>Größe (cm)</i>		
MW (SD)	173,0 (9,1)	169,5 (10,5)
Median (min; max)	173,5 (149,0; 192,0)	169,3 (140,0; 186,0)
<i>Gewicht (kg)</i>		
MW (SD)	66,8 (15,4)	65,0 (15,2)
Median (min; max)	62,1 (41,5; 107,5)	65,0 (35,5; 110,0)
<i>Body Mass Index (kg/m²)</i>		
MW (SD)	22,2 (4,14)	22,4 (4,0)
Median (min; max)	20,9 (17,2; 36,1)	22,2 (16,2; 36,8)
<i>Systolischer Blutdruck (mmHg)</i>		
MW (SD)	125,8 (13,3)	122,6 (11,4)
Median (min; max)	127,5 (89,0; 153,0)	123,5 (100,0; 148,0)
<i>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</i>		
MW (SD)	77,7 (8,8)	77,7 (8,5)
Median (min; max)	79,5 (47,0; 96,0)	78,5 (57,0; 94,0)
<i>Baseline UPCR 24 h (g/g)</i>		
MW (SD)	3,85 (2,29)	2,93 (1,71)
Median (min; max)	3,43 (1,3; 10,8)	2,63 (1,0; 9,3)
<i>Baseline UPCR 24 h (g/g), n (%)</i>		
< 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)
<i>Baseline UACR 24 h (g/g)</i>		
MW (SD)	2,38 (1,05)	2,16 (1,23)
Median (min; max)	2,17 (1,0; 6,2)	2,05 (0,3; 7,0)
<i>Baseline eGFR (ml/min/1,73 m²)</i>		
MW (SD)	89,3 (35,2)	99,2 (26,9)
Median (min; max)	91,0 (28,1; 134,5)	106,0 (37,0; 135,9)

Studie APPEAR-C3G	Iptacopan	Placebo
Charakterisierung der Studienpopulation	N = 38	N = 36
<i>Baseline eGFR (ml/min/1,73 m²), n (%)</i>		
< 60 ml/min/1,73 m ² (CKD-Stadium ≥ 3)	10 (26,3)	4 (11,1)
≥ 60 ml/min/1,73 m ² (CKD-Stadium < 3)	28 (73,7)	32 (88,9)
<i>Baseline C3 (mg/dl)</i>		
MW (SD)	316,8 (243,4)	339,3 (228,0)
Median (min; max)	284,0 (20,0; 950,0)	295,5 (20,0; 830,0)
<i>Baseline C3, n (%)</i>		
< 45 mg/dl	28 (73,7)	26 (72,2)
≥ 45 mg/dl	10 (26,3)	10 (27,8)
<i>Behandlung mit RAS-Inhibitor bei Randomisierung, n (%)</i>	37 (97,4)	36 (100)
<i>Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure bei Randomisierung¹, n (%)</i>		
ja	16 (42,1)	17 (47,2)
nein	22 (57,9)	19 (52,8)
Charakteristika zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	22,0 (10,9)	25,3 (10,8)
Median (min; max)	19,0 (4,0; 50,0)	21,0 (12,0; 57,0)
<i>Zeit seit der ersten C3G-Diagnose (Jahre)</i>		
MW (SD)	4,60 (4,44)	4,82 (6,05)
Median (min; max)	3,86 (0,1; 20,3)	2,58 (0,3; 26,0)
<i>C3G-Subtyp, n (%)</i>		
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)
<i>Komplement-Autoantikörper, n (%)</i>		
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)
<i>Komplementfaktor-Genvarianten, n (%)</i>		
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)
<i>Klinisches Bild, n (%)</i>		
nephrotisches Syndrom	26,0 (68,4)	23,0 (63,9)
nephritisches Syndrom	5,0 (13,2)	5,0 (13,9)
isolierte nicht-nephrotische Proteinurie	5,0 (13,2)	7,0 (19,4)
isolierte mikroskopische Hämaturie	2,0 (5,3)	1,0 (2,8)

Studie APPEAR-C3G Charakterisierung der Studienpopulation	Iptacopan N = 38	Placebo N = 36
<i>eGFR (ml/min/1,73 m²)</i>		
n (%)	30 (78,9)	31 (86,1)
MW (SD)	111,0 (38,9)	110,3 (29,0)
Median (min; max)	123,2 (30,1; 181,1)	116,1 (38,1; 141,0)
<i>UPCR (g/g)</i>		
n (%)	15 (39,5)	17 (47,2)
MW (SD)	3,50 (2,12)	4,41 (3,84)
Median (min; max)	3,22 (0,4; 9,2)	3,41 (0,5; 16,5)
<i>Albumin im Urin (mg/Tag)</i>		
n (%)	1 (2,63)	3 (8,33)
MW (SD)	1.852,3	3.220,6 (2.602,1)
Median (min; max)	1.852,3 (n. a.)	3.430,0 (520; 5.712)

¹⁾ Stratifizierungsfaktor „Kortikosteroid- oder Mycophenolsäure-Behandlung bei Randomisierung“ (ja vs. nein).

Abkürzungen: C3GN: C3-Glomerulonephritis; CKD: Chronische Nierenerkrankung; DDD: Dense Deposit Disease; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n. a.: nicht anwendbar; RASi: Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor; SAF: Sicherheitspopulation; SD: Standardabweichung; UACR: Urine albumin-creatinine ratio; UE: Unerwünschtes Ereignis; UPCR: Urine Protein-to-Creatinine Ratio.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie APPEAR-C3G dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie APPEAR-C3G dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

3.1 Mortalität

In der Studie APPEAR-C3G wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Während der 6-monatigen doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Studienphase sind keine Todesfälle aufgetreten.

3.2 Morbidität

Im Folgenden werden die präspezifizierten kontinuierlichen Auswertungen der PRO mittels MMRM berichtet. Da in Modul 4 (Anhang) kein Umgang mit fehlenden Werten beschrieben wurde (präspezifiziert MAR bzw. J2R-Imputation), entstammen die dargestellten Angaben aus dem Studienbericht.

FACIT-Fatigue

**Tabelle 11: Veränderung des FACIT-Fatigue bis Monat 6 gegenüber Baseline, MMRM-Analyse;
Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)**

Studie APPEAR-C3G FACIT-Fatigue ¹⁾	Iptacopan N = 38	Placebo N = 36
Baseline n (%) MW (SD)	36 (94,7) 42,4 (10,1)	31 (86,1) 41,9 (8,9)
Monat 6 n (%) MW (SD)	36 (94,7) 42,3 (11,9)	31 (86,1) 44,3 (5,9)
Veränderung von Baseline bis Monat 6 n (%) ²⁾ LS Mean [95%-KI]	36 (94,7) -0,41 [-2,76; 1,94]	31 (86,1) 2,19 [-0,33; 4,71]
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾	-2,60 [-6,03; 0,84]; 0,93	

¹⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beeinträchtigungen an.

²⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse. Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt, sofern ein Baselinewert für die jeweilige Person vorlag und ab dem Zeitpunkt eines interkurrenten Ereignisses mittels J2R-Ansatz imputiert (siehe Kapitel 2.4).

³⁾ Analyse basierend auf dem MMRM, mit Behandlungsgruppen, Zeitpunkt und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja/nein) als festen Effekten, Behandlung und Zeitpunkt als Interaktionstermen und den Baseline-Werten als Kovariate. Einseitiger p-Wert.

Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L VAS

**Tabelle 12: Veränderung der EQ-5D-5L VAS bis Monat 6 gegenüber Baseline, MMRM-Analyse;
Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)**

Studie APPEAR-C3G EQ-5D-5L VAS ¹⁾	Iptacopan N = 38	Placebo N = 36
Baseline n (%) MW (SD)	36 (94,7) 82,4 (14,9)	31 (86,1) 81,2 (13,0)
Monat 6 n (%) MW (SD)	36 (94,7) 83,9 (16,4)	31 (86,1) 82,3 (12,9)
Veränderung von Baseline bis Monat 6 n (%) ²⁾ LS Mean [95%-KI]	36 (94,7) 1,48 [-2,11; 5,02]	31 (86,1) 0,59 [-3,28; 4,45]
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾	0,87 [-4,37; 6,11]; 0,37	

¹⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand an.

²⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse. Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt, sofern ein Baselinewert für die jeweilige Person vorlag und ab dem Zeitpunkt eines interkurrenten Ereignisses mittels J2R-Ansatz imputiert (siehe Kapitel 2.4).

³⁾ Analyse basierend auf dem MMRM, mit Behandlungsgruppen, Zeitpunkt und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja/nein) als festen Effekten, Behandlung und Zeitpunkt als Interaktionstermen und den Baseline-Werten als Kovariate. Einseitiger p-Wert.

Abkürzungen: EQ-5D-5L VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FAS: Full Analysis Set; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.3 Lebensqualität

SF-36

Tabelle 13: Veränderung des SF-36 bis Monat 6 gegenüber Baseline, MMRM-Analyse; Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G SF-36 ¹⁾	Iptacopan N = 38	Placebo N = 36
Körperlicher Summenscore		
Baseline n (%) MW (SD)	36 (94,7) 51,8 (6,42)	31 (86,1) 54,4 (5,30)
Monat 6 n (%) MW (SD)	36 (94,7) 52,1 (7,12)	31 (86,1) 53,9 (5,23)
Veränderung von Baseline bis Monat 6 n (%) ²⁾ LS Mean [95%-KI]	35 (92,1) -0,08 [-1,67; 1,51]	31 (86,1) -0,23 [-1,93; 1,48]
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾	0,15 [-2,19; 2,48]; 0,45	
Psychischer Summenscore		
Baseline n (%) MW (SD)	36 (94,7) 49,9 (11,0)	31 (86,1) 48,9 (9,3)
Monat 6 n (%) MW (SD)	35 (92,1) 48,5 (12,1)	31 (86,1) 50,0 (8,5)
Veränderung von Baseline bis Monat 6 n (%) ²⁾ LS Mean [95%-KI]	36 (94,7) -1,37 [-4,4; 1,66]	31 (86,1) 0,79 [-2,45; 4,03]
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾	-2,16 [-6,58; 2,27]; 0,83	

¹⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand an.

²⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse. Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt, sofern ein Baselinewert für die jeweilige Person vorlag und ab dem Zeitpunkt eines interkurrenten Ereignisses mittels J2R-Ansatz imputiert (siehe Kapitel 2.4).

³⁾ Analyse basierend auf dem MMRM, mit Behandlungsgruppen, Zeitpunkt und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja/nein) als festen Effekten, Behandlung und Zeitpunkt als Interaktionstermen und den Baseline-Werten als Kovariate. Einseitiger p-Wert.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36.

3.4 Sicherheit

Im Folgendem werden die Ergebnisse der Endpunktkategorie Sicherheit der 6-monatigen doppelblinden, placebokontrollierten Studienphase dargestellt. Die mediane Behandlungszeit war in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch (Iptacopan: 5,92 Monate; Placebo: 5,95 Monate). In den mit dem Dossier eingereichten Unterlagen ist eine geringfügige Diskrepanz zwischen den dargestellten Ergebnissen des Moduls 4 und des Studienberichts ersichtlich (siehe entsprechende Fußnoten in Tabelle 14 und Tabelle 15). Die Darstellung der Sicherheit basiert auf den in Modul 4 berichteten Ergebnissen, da für die Sicherheit im Studienbericht keine Effektschätzer aufgeführt wurden. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase, Studie APPEAR-C3G, SAF-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G Zusammenfassung der UE	Iptacopan N = 38 n (%)	Placebo N = 36 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert¹⁾
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>			
UE (ergänzend dargestellt)	29 ²⁾ (76,3)	24 (66,7)	-
Schweren UE ³⁾	2 (5,3)	1 (2,8)	1,89 [0,18; 20,0]; 0,6
SUE	3 (7,9)	1 (2,8)	2,84 [0,31; 26,1]; 0,36
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	0 (0,0)	-

¹⁾ RR (inklusive 95%-Wald-Konfidenzintervall und p-Wert) berechnet aus Vierfeldertafel. Bei 0 Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die RR zu schätzen. Bei 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt.

²⁾ Es liegen geringfügig unterschiedliche Patientenzahlen zwischen Modul 4 (n = 29) und Studienbericht (n = 30) hinsichtlich jeglicher UE vor. Die Diskrepanz lässt sich nicht mittels Studienunterlagen erklären.

³⁾ Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den schweren UE sind Einschränkungen aufgrund der studien-spezifischen Operationalisierung zu berücksichtigen (siehe Kapitel 2.3.4).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; -: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SAF: Sicherheitspopulation; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 15: UE, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der doppelt-verblindeten Studienphase in der Studie APPEAR-C3G; SAF-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Iptacopan N = 38 n (%)	Placebo N = 36 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (10,5)	1 (2,8)	3,79 [0,44; 32,32]; 0,22
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5²⁾ (13,2)	7 (19,4)	0,68 [0,24; 1,94]; 0,47
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (47,4)	13 (36,1)	1,31 [0,76; 2,27]; 0,33
COVID-19	8 (21,1)	6 (16,7)	1,26 [0,49; 3,28]; 0,63
Nasopharyngitis	4 (10,5)	1 (2,8)	3,79 [0,44; 32,3]; 0,22
Untersuchungen	10 (26,3)	4 (11,1)	2,37 [0,82; 6,88]; 0,113
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	5 (13,2)	1 (2,8)	4,74 [0,58; 38,6]; 0,146
Erkrankungen des Nervensystems	3 (7,9)	5 (13,9)	0,57 [0,15; 2,21]; 0,415

¹⁾ RR (inklusive 95%-Wald-Konfidenzintervall und p-Wert) berechnet aus Vierfeldertafel. Bei 0 Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die RR zu schätzen. Bei 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt.

²⁾ Es liegen geringfügig unterschiedliche Patientenzahlen zwischen Modul 4 (n = 5) und Studienbericht (n = 6) hinsichtlich der UE vor. Die Diskrepanz lässt sich nicht mittels Studienunterlagen erklären.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SAF: Sicherheitspopulation; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Während der 6-monatigen doppelt-verblindeten Behandlungsphase traten bei den schweren UE keine SOC und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer der Behandlungsgruppen auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Während der 6-monatigen doppelt-verblindeten Behandlungsphase traten bei den SUE keine SOC und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer der Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In der Studie APPEAR-C3G wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) post-hoc berichtet. Für die folgenden AESI traten in keinem der beiden Studienarme Ereignisse auf: verminderte Thrombozytenzahl, Hypersensitivität, Malignom sowie testikuläre Auswirkungen. In Tabelle 16 werden jene AESI mit mindestens einem Ereignis in einem der beiden Studienarme abgebildet.

Tabelle 16: UE von besonderem Interesse (post-hoc) während der doppelt-verblindeten Studienphase in der Studie APPEAR-C3G; SAF-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G UE von besonderem Interesse MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Intervention N = 38 n (%)	Placebo N = 36 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert¹⁾
Infektionen durch verkapselte Bakterien			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (5,3)	1 (2,8)	1,89 [0,18; 20,00]; 0,60
Schwere UE ²⁾	0	0	-
SUE	0	0	-
Schwere oder Schwerwiegende Infektionen			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (5,3)	0	4,74 [0,24; 95,55]; 0,31
Schwere UE ²⁾	1 (2,6)	0	2,85 [0,12; 67,68]; 0,52
SUE	2 (5,3)	0	4,74 [0,24; 95,55]; 0,31
Veränderungen der Schilddrüse			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	1 (2,8)	0,32 [0,01; 7,52]; 0,48
Schwere UE ²⁾	0	0	-
SUE	0	0	-

¹⁾ RR (inklusive 95%-Wald-Konfidenzintervall und p-Wert) berechnet aus Vierfeldertafel. Bei 0 Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die RR zu schätzen. Bei 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt.

²⁾ Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den schweren UE sind Einschränkungen aufgrund der studien-spezifischen Operationalisierung zu berücksichtigen (siehe Kapitel 2.3.4).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; - : nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SAF: Sicherheitspopulation; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Iptacopan

Gemäß Zulassung wird Iptacopan (Fabhalta®) angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 200 mg, die zweimal täglich oral eingenommen wird [14]. Grundlage der Nutzenbewertung ist die pivotale Studie APPEAR-C3G, welche die Wirksamkeit von Iptacopan bei Erwachsenen zwischen 18–60 Jahren mit nativer C3G untersuchte. Gemäß Studienbeschreibung ist die Studienpopulation gegenüber der Zulassungspopulation demnach insofern eingeschränkt, dass sie Patientinnen und Patienten mit einem Alter von > 60 Jahren, Personen mit schnell fortschreitender, sichelförmiger Glomerulonephritis sowie Personen, welche zuvor eine Nierentransplantation erhielten, ausschließt. Letztere erkranken trotz der erhaltenen Nierentransplantation in 55–85 % der Fälle innerhalb von 14 bis 28 Monaten erneut an C3G [2,6,20]. Auf Grundlage der Studie APPEAR-C3G lassen sich somit keine Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan bei den ausgeschlossenen Patientengruppen treffen.

Gemäß der Ein-/Ausschlusskriterien sollten mit Protokollversion 0.1, mindestens 50 % der Teilnehmenden mit einer hochgradigen Proteinurie (UPCR \geq 3,0 g/g) in die Studie eingeschlossen werden. Während der Anteil der Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Proteinurie im Interventionsarm (Iptacopan) zur Baseline mit 55 % erreicht wurde, konnten im Kontrollarm (Placebo) lediglich 31 % der Patientinnen und Patienten mit einer hochgradigen Proteinurie eingeschlossen werden. Dies deutet auf ein Ungleichgewicht in der Verteilung der Krankheitsschwere in den beiden Behandlungsarmen hin. Weiterhin sollten die Patientinnen und Patienten laut der Ein-/Ausschlusskriterien unter einer stabilen Behandlung mit einem RAS-Inhibitor zur Randomisierung stehen. Es wurde jedoch ein Patient bzw. eine Patientin ohne eine bestehende RASI-Behandlung zur Randomisierung in den Iptacopan-Arm eingeschlossen. Patientinnen und Patienten ohne die Begleitmedikation mit einem RAS-Inhibitor sind jedoch aufgrund der Oder-Verknüpfung im Anwendungsgebiet (intolerant bzw. kontraindiziert) von der Zulassung umfasst. Da außerdem eine eGFR von \geq 30 ml/min/1,73 m² als ein wesentliches Einschlusskriterien definiert war, waren Personen mit einem CKD-Stadium 4 (schwere Nierenfunktionseinschränkung) und 5 (chronisches Nierenversagen) von der Studie ausgeschlossen. Inwieweit der Ausschluss von den benannten Patientengruppen die Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse beeinflusst, ist unklar.

Die in der Studie eingesetzte Dosierung stimmt mit der empfohlenen Iptacopan-Anwendung gemäß Fachinformation überein. Iptacopan wurde am 17. Mai 2024 seitens der europäischen Arzneimittelagentur zugelassen.

4.2 Design und Methodik der Studie

Bei der pivotalen Studie APPEAR-C3G handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Faktor-B-Inhibitors Iptacopan. Insgesamt wurden 132 Personen gescreent, wovon 74 Personen in die Studie eingeschlossen waren und im Verhältnis 1:1 nach dem Stratifikationsfaktor „Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure (ja; nein)“ in die beiden Studienarme randomisiert wurden (Iptacopan N = 38; Placebo N = 36).

Insgesamt haben 2 Personen, wovon beide auf die Interventionsgruppe entfallen, die Behandlung während der randomisierten Studienphase abgebrochen, darunter 1 Person, welche unabsichtlich vorzeitig entblindet wurde. Beide Personen verblieben jedoch in der Studie (ohne Behandlung) und nahmen an den Studienvisiten weiterhin teil.

Die Studie APPEAR-C3G umfasst eine 3-monatige Screening-Periode, gefolgt von einer 12-monatigen Behandlungsphase, welche sich in eine 6-monatige doppelblinde, placebokontrollierte Phase und eine anschließende 6-monatige offene, einarmige Phase gliedert. Im Anschluss erfolgt ein 1-monatiges Sicherheits-Follow-up bzw. der direkte Übergang in die offene Extensionsstudie. Aufgrund der fehlenden Kontrolle in der Open-Label-Behandlungsphase basiert die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich auf der 6-monatigen doppelblinden, placebokontrollierten Studienphase.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit von Iptacopan wurde in der Studie APPEAR-C3G der primäre Endpunkt Veränderung der Proteinurie (UPCR) von Baseline zu Monat 6 definiert. Sekundäre bzw. explorative Endpunkte waren: Veränderung der eGFR und glomerulären Entzündung, Hämaturie sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Die Symptomatik und Lebensqualität wurde mittels der PRO-Instrumente FACIT-Fatigue, PGI-S, EQ-5D-5L VAS und SF-36 erhoben. Die vom pU vorgelegten Analysen zu den genannten Wirksamkeitsendpunkten basieren auf der FAS-Population, welche mit der Sicherheitspopulation übereinstimmt.

Die Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen (Ende der doppelblinden Studienphase: 07. November 2023). Für die Bewertung wurde der finale Datenschnitt vom 06. Mai 2024 herangezogen.

Studienpopulation

Die Studie wurde in 35 Studienzentren in 18 Ländern durchgeführt (u. a. Deutschland, Frankreich, USA, China, Japan). Ein Großteil der eingeschlossenen Personen beider Behandlungsarme war unter 30 Jahre alt (Median: 21,5 im Iptacopan-Arm bzw. 25,5 Jahre im Placebo-Arm) und wies zur Baseline eine eGFR im Normbereich, d. h. über 90 ml/min/1,73m², auf (Median: 91,0 im Iptacopan-Arm bzw. 106,0 ml/min/1,73 m² im Placebo-Arm). Es liegen somit limitierte Daten für ältere Alterskohorten und für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Nierendysfunktion vor. Des Weiteren liegen relevante Ungleichgewichte zwischen den Studienarmen in den Baselinewerten vor. So waren die Personen im Iptacopan-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zu fast zwei Drittel männlich (71,1 % gegenüber 56 %), um etwa 14 Prozentpunkte seltener Hispanisch oder Latino (3 % gegenüber 17 %), hatten im Median eine ausgeprägtere Proteinurie (3,4 g/g gegenüber 2,6 g/g) und eine geringere eGFR zu Baseline (91 ml/min/1,73 m² gegenüber 106 ml/min/1,73 m²), zudem wiesen sie häufiger einen DDD (Dense Deposit Disease)-Krankheitsphänotyp (24 % gegenüber 3 %) und seltener einen C3GN-Subtyp (69 % gegenüber 89 %) auf. Insgesamt deuten die beschriebenen Ungleichgewichte auf ein ausgeprägteres Krankheitsbild im Iptacopan-Arm zu Baseline hin.

Bewertung des Studiendesigns und Verzerrungspotentials

Grundsätzlich ist das randomisiert kontrollierte Studiendesign geeignet, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Iptacopan-Behandlung gegenüber Placebo zu untersuchen. Aufgrund der relevanten Ungleichgewichte zwischen den Studienarmen in den Baselinewerten wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Da die Patientinnen und Patienten in der Studie entsprechend der Baselinewerte in ihrer Symptomatik noch wenig eingeschränkt erscheinen, wird der kurze 6-monatige vergleichende Studienzeitraum als weitere Limitation bewertet. Inwieweit sich in diesem limitierten Zeitraum relevante Effekte, insbesondere in patientenrelevanten Endpunkten zeigen können, bleibt unklar.

4.3 Mortalität

In der Studie APPEAR-C3G wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erhoben. Während der gesamten Studiendauer von 6 Monaten sind keine Todesfälle aufgetreten.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU in der Studie APPEAR-C3G Daten bzgl. Proteinurie, eGFR, kombinierter Nierenendpunkt, Hämaturie, glomeruläre Entzündung sowie zu der patientenberichteten Symptomatik anhand der PRO-Instrumente „FACIT-Fatigue“, „PGI-S“ und des allgemeinen Gesundheitszustands mittels „EQ-5D-5L VAS“ vor.

Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der präspezifizierten MMRM-Analyse der PRO-Instrumente „FACIT-Fatigue“ und „EQ-5D-5L VAS“ herangezogen. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist Kapitel 2.3 zu entnehmen.

Sowohl im FACIT-Fatigue als auch im EQ-5D-5L VAS zeigten sich Baselinewerte, die im Mittel nahezu den Normwerten des jeweiligen Instruments in der Allgemeinbevölkerung [8,10] entsprechen. Entsprechend wiesen die Patientinnen und Patienten zur Baseline im Iptacopan-Arm im Mittel 42,4 und im Placebo-Arm im Mittel 41,9 von maximal 52 erreichbaren Punkten im FACIT-Fatigue bzw. Patientinnen und Patienten zur Baseline im Iptacopan-Arm im Mittel 82,4 und im Placebo-Arm im Mittel 81,2 von maximal 100 erreichbaren Punkten im EQ-5D-5L VAS auf. Insgesamt zeigte sich für die beiden PRO zu Monat 6 sowohl keine große Veränderung in den Mittelwerten, als auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In die MMRM-Analyse beider Endpunkte gehen lediglich Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Baselinewerten ein. Dadurch wurden 13,9 % der Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms und 5,3 % der Patientinnen und Patienten des Iptacopan-Arms aus der Auswertung ausgeschlossen; dies widerspricht dem ITT-Prinzip. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, warum für die Personen keine Baselinewerte vorlagen. Zusätzlich zeigen sich Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsarmen in den Baselinewerten relevanter Krankheitsparameter wie Proteinurie, eGFR und Krankheitsphänotyp (DDD bzw. C3GN). Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte FACIT-Fatigue und EQ-5D-5L VAS als hoch bewertet.

4.5 Lebensqualität

In der Studie APPEAR-C3G wurde die Lebensqualität mittels des „SF-36“ erhoben. Die Ergebnisse der präspezifizierten MMRM-Analyse wurden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Wie bei den beiden zuvor berichteten PRO, wiesen die Patientinnen und Patienten auch im SF-36 Baselinewerte auf, die im Mittel sowohl des körperlichen Summenscores (Iptacopan: 51,8; Placebo: 54,4) als auch des psychischen Summenscores (Iptacopan: 49,9; Placebo: 48,9), annähernd den Normwerten des Instruments in der Allgemeinbevölkerung [3,4] entsprechen. Es zeigte sich zu Monat 6 keine große Veränderung in den jeweiligen Mittelwerten und weder für den körperlichen noch für den psychischen Summenscore signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In die MMRM-Analyse des Endpunktes gehen lediglich Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Baselinewerten ein. Dadurch wurden 13,9 % der Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms und 5,3 % der Patientinnen und Patienten des Iptacopan-Arms aus der Auswertung ausgeschlossen; dies widerspricht dem ITT-Prinzip. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, warum für die Personen keine Baselinewerte vorlagen. Zusätzlich zeigen sich relevante Unterschiede in den Baselinewerten relevanter Krankheitsparameter wie Proteinurie, eGFR und Krankheitsphänotyp (DDD) zwischen den beiden Studienarmen. Zusammenfassend wird Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SF-36 als hoch bewertet.

4.6 Sicherheit

Alle UE wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme kontinuierlich erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden jene UE dargestellt, welche während der 6-monatigen doppelt-verblindeten Studienphase auftraten. Die mediane Behandlungszeit war in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch (Iptacopan: 5,92 Monate; Placebo: 5,95 Monate). Das Verzerrungspotential wird aufgrund der Ungleichgewichte in den Baselinewerten beider Studienarme als hoch bewertet, jedoch wird hinsichtlich der Sicherheit nicht von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

Insgesamt traten bei 76,3 % der Studienteilnehmenden im Iptacopan-Arm und bei 66,7 % im Placebo-Arm mindestens ein UE auf. Es wurde bei 5,3 % der Personen im Iptacopan- sowie bei 2,8 % im Placebo-Arm mindestens ein schweres UE erfasst. SUE sind bei 7,9 bzw. 2,8 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten. In beiden Behandlungsarmen gab es keine Therapieabbrüche aufgrund von UE. Es ist zu beachten, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den Ergebnissen abgebildet sind. Hinsichtlich der Gesamtraten sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen während der doppelt-verblindeten Studienphase zu erkennen.

Auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) wurden am häufigsten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ berichtet, bei 18 Personen (47,4 %) unter Behandlung von Iptacopan und bei 13 Personen (36,1 %) unter Placebo, gefolgt von „Untersuchungen“ bei 10 Personen (26,3) im Iptacopan- bzw. 4 Personen (11,1) im Placebo-Arm. Es zeigten sich durchgängig keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Der am häufigsten aufgetretene Preferred Term (PT) im Iptacopan-Arm war „COVID-19“ und trat bei 8 Personen (21,1 %) im Iptacopan-Arm und bei 6 (16,7 %) im Placebo-Arm auf. Es zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Während der 6-monatigen Behandlungsphase traten bei den schweren UE sowie bei den SUE keine SOC und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer der beiden Behandlungsgruppen auf. Die häufigsten AESI waren „Infektionen durch verkapselte Bakterien“ mit 2 Personen (5,3 %) im Iptacopan-Arm und einer Person (2,8 %) im Placebo-Arm sowie „Schwere oder Schwerwiegende Infektionen“ mit 2 Personen (5,3 %) im Iptacopan-Arm und keiner Person im Placebo-Arm.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Iptacopan ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist. Die Nutzenbewertung von Iptacopan basiert auf der zulassungsbe gründenden Studie APPEAR-C3G (CLNP023B12301). Es handelt sich dabei um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nativer C3G.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle 17 unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Iptacopan ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.4 der Nutzenbewertung.

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G Darstellung der Ergebnisse	Iptacopan N = 38			Placebo N = 36			Iptacopan vs. Placebo	Effekt
Endpunktkategorie								
Mortalität	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI]; p-Wert	
Todesfälle	38	0		36	0		-	\leftrightarrow
Morbidität								
	N ²⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Monat 6 zu Baseline LS Mean [95%-KI]	N ²⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Monat 6 zu Baseline LS Mean [95%-KI]	LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾	
FACIT- Fatigue ⁴⁾	36	42,4 (10,1)	-0,41 [-2,76; 1,94]	31	41,9 (8,9)	2,19 [-0,33; 4,71]	-2,60 [-6,03; 0,84]; 0,93	\leftrightarrow
EQ-5D-5L VAS ⁵⁾	36	82,4 (14,9)	1,48 [-2,11; 5,02]	31	81,2 (13,0)	0,59 [-3,28; 4,45]	0,87 [-4,37; 6,11]; 0,37	\leftrightarrow

Studie APPEAR-C3G Darstellung der Ergebnisse	Iptacopan N = 38			Placebo N = 36			Iptacopan vs. Placebo	Effekt
Lebensqualität mittels SF-36⁶⁾								
	N ²⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Monat 6 zu Baseline LS Mean [95%-KI]	N ²⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Monat 6 zu Baseline LS Mean [95%-KI]	LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾	
Körperlicher Summenscore	36	51,8 (6,42)	-0,08 [-1,67; 1,51]	31	54,4 (5,30)	-0,23 [-1,93; 1,48]	0,15 [-2,19; 2,48]; 0,45	↔
Psychischer Summenscore	36	49,9 (11,0)	-1,37 [-4,4; 1,66]	31	48,9 (9,3)	0,79 [-2,45; 4,03]	-2,16 [-6,58; 2,27]; 0,83	↔
Sicherheit⁷⁾								
	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI]; p-Wert ⁸⁾	
Schwere UE ⁹⁾	38	2 (5,3)		36	1 (2,8)		1,89 [0,18; 20,0]; 0,6	↔
SUE	38	3 (7,9)		36	1 (2,8)		2,84 [0,31; 26,1]; 0,36	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedi- kation führte	38	0		36	0		-	↔

¹⁾ SAF-Population entspricht der FAS-Population.

²⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse. Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt, sofern ein Baselinewert für die jeweilige Person vorlag und ab dem Zeitpunkt eines interkurrenten Ereignisses mittels J2R-Ansatz imputiert (siehe Kapitel 2.4).

³⁾ Analyse basierend auf dem MMRM, mit Behandlungsgruppen, Zeitpunkt und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja/nein) als festen Effekten, Behandlung und Zeitpunkt als Interaktionstermen und den Baseline-Werten als Kovariate. Einseitiger p-Wert.

⁴⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beeinträchtigungen an.

⁵⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand an.

⁶⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand an.

⁷⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.4 Sicherheit dargestellt.

⁸⁾ RR (inklusive 95%-Wald-Konfidenzintervall und p-Wert) berechnet aus Vierfeldertafel. Bei 0 Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die RR zu schätzen. Bei 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt.

⁹⁾ Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den schweren UE sind Einschränkungen aufgrund der studienspezifischen Operationalisierung zu berücksichtigen (siehe Kapitel 2.3.4).

Abkürzungen: EQ-5D-5L VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SAF: Sicherheitspopulation; SF-36: Short-Form 36; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; RR: Relatives Risiko; - : nicht berechenbar.

Referenzen

1. **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):977-985.
2. **Caravaca-Fontan F, Caverio T, Diaz-Encarnacion M, Cabello V, Ariceta G, Quintana LF, et al.** Clinical profiles and patterns of kidney disease progression in C3 glomerulopathy. *Kidney360* 2023;4(5):659-672.
3. **Ellert U, Kurth BM.** Health related quality of life in adults in Germany: results of the german health interview and examination survey for adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(5-6):643-9.
4. **Ellert U, Kurth BM.** Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult german population. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004;47(11):1027-32.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Fabhalta (Iptacopan): European public assessment report EMEA/H/C/005764/II/0001 [online]. 27.02.2025. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 22.04.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/fabhalta-h-c-005764-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
6. **Heiderscheit AK, Hauer JJ, Smith RJH.** C3 glomerulopathy: understanding an ultra-rare complement-mediated renal disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2022;190(3):344-357.
7. **Holtkamp F, Gudmundsdottir H, Maciulaitis R, Benda N, Thomson A, Vetter T.** Change in albuminuria and estimated GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a perspective from european regulators. *Am J Kidney Dis* 2020;75(1):6-8.
8. **Huber MB, Reitmeir P, Vogelmann M, Leidl R.** EQ-5D-5L in the general german population: comparison and evaluation of three yearly cross-section surveys. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(3).
9. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group (KDIGO).** KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276.
10. **Montan I, Lowe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A.** General population norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-fatigue scale. *Value Health* 2018;21(11):1313-1321.
11. **Novartis.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 C: Anhang 1; Iptacopan (Fabhalta), Erwachsene Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 30.01.2025.
12. **Novartis.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 C: Anhang 2; Iptacopan (Fabhalta), Erwachsene Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 08.08.2024.

13. **Novartis.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 C: Iptacopan (Fabhalta), Erwachsene Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 16.04.2025.
14. **Novartis.** Fabhalta 200 mg Hartkapseln [online]. 03.2025. Frankfurt/Main. [Zugriff: 22.04.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024357/fabhalta-r-hartkapseln>.
15. **Novartis.** A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy: patient reported outcomes; CLNP023B12301; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 24.11.2023.
16. **Novartis.** A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy; CLNP023B12301; clinical study report [unveröffentlicht]. 04.09.2024.
17. **Novartis.** A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy; CLNP023B12301; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 03.03.2021.
18. **Novartis.** A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy; CLNP023B12301; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 17.11.2023.
19. **Novartis.** A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebocontrolled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy: patient reported outcomes; CLNP023B12301; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 20.10.2023.
20. **Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al.** C3 glomerulopathy: understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol* 25.11.2019 [Epub ahead of print];15(3):129-143.

Anhang

Proteinurie

In Tabelle 18 und Tabelle 19 werden die präspezifizierte kontinuierlichen Auswertungen des primären Endpunkts Proteinurie sowie die eGFR mittels MMRM dargestellt. Da in Modul 4 für die kontinuierliche Auswertung der Proteinurie kein Umgang mit fehlenden Werten beschrieben wurde (präspezifiziert MAR bzw. J2R-Imputation), entstammen die dargestellten Angaben aus dem Studienbericht. Dabei ist anzumerken, dass sich die berichteten Effektschätzer zwischen Modul 4 (Hedges' g) bzw. Studienbericht (Prozentuale Reduktion) unterscheiden. Jedoch zeigt sich von Baseline bis Monat 6 in beiden Analysen zur Proteinurie, ein signifikanter Vorteil zugunsten von Iptacopan.

Tabelle 18: Veränderung der Proteinurie von Baseline bis Monat 6, MMRM-Analysen; Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G Proteinurie (in g/g) ¹⁾	Iptacopan N = 38	Placebo N = 36
Baseline n (%) Geometrisches Mittel [95%-KI] ²⁾	38 (100) 3,33 [2,79; 3,97]	36 (100) 2,58 [2,18; 3,05]
Monat 6 n (%) Geometrisches Mittel [95%-KI] ²⁾	37 (97,37) 2,17 [1,62; 2,91]	36 (100) 2,80 [2,37; 3,30]
Veränderung von Baseline bis Monat 6 n (%) ³⁾ Geometrisches LS-Mean [95%-KI]	38 (100) 0,70 [0,57; 0,85]	36 (100) 1,08 [0,88; 1,31]
Geometrisches Mittelwerts-Verhältnis [95%-KI] Prozentuale Reduktion [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾		0,65 [0,49; 0,86] 35,1 [13,8; 51,1]; 0,0014

¹⁾ Messung der Proteinausscheidung mittels 24-Stunden-Sammelurinprobe. Proteinurie stellt Verhältnis von Protein- zu Kreatininkonzentration im Urin (UPCR in g/g) dar.

²⁾ Das geometrische Mittel wurde durch die Rücktransformation des logarithmierten Mittelwerts (natürlicher Logarithmus) berechnet.

³⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse. Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt, sofern ein Baselinewert für die jeweilige Person vorlag und ab dem Zeitpunkt eines interkurrenten Ereignisses mittels J2R-Ansatz imputiert (siehe Kapitel 2.4).

⁴⁾ Analyse basierend auf dem MMRM, mit Behandlungsgruppen, Zeitpunkt und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja/nein) als festen Effekten, Behandlung und Zeitpunkt als Interaktionstermen und den log Baseline-Werten als Kovariate. Einseitiger p-Wert.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UPCR: Urine Protein-to-Creatinine Ratio.

eGFR

Tabelle 19: Veränderung der eGFR von Baseline zu Monat 6, MMRM-Analysen; Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G eGFR (in ml/min/1,73m²)¹⁾	Iptacopan N = 38	Placebo N = 36
Baseline n (%) MW (SD)	38 (100) 89,3 (35,2)	36 (100) 99,2 (26,9)
Monat 6 n (%) MW (SD)	38 (100) 90,5 (38,2)	36 (100) 98,5 (27,6)
Veränderung von Baseline bis Monat 6 n (%) ²⁾ LS Mean [95%-KI]	38 (100) 1,30 [-2,14; 4,73]	36 (100) -0,86 [-4,36; 2,64]
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert ³⁾	2,16 [-2,75; 7,10]; 0,19	

¹⁾ eGFR (ml/min/1,73m²) wurde mittels CKD-EPI-Formel ($GFR = 141 \times \min(SKr/\kappa, 1) \alpha \times \max(SKr/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Age}$) für Erwachsene abgeleitet.

²⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse. Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt, sofern ein Baselinewert für die jeweilige Person vorlag und ab dem Zeitpunkt eines interkurrenten Ereignisses mittels J2R-Ansatz imputiert (siehe Kapitel 2.4).

³⁾ Analyse basierend auf dem MMRM, mit Behandlungsgruppen, Zeitpunkt und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja/nein) als festen Effekten, Behandlung und Zeitpunkt als Interaktionstermen und den log Baseline-Werten als Kovariate. Einseitiger p-Wert.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UPCR: Urine Protein-to-Creatinine Ratio.

Responderanalysen der PRO (post-hoc)

Im Folgenden werden die Responderanalysen hinsichtlich der Verbesserung bzw. Verschlechterung in den PRO von Baseline zu Monat 6 berichtet. Die Rücklaufquoten der PRO lagen durchgehend bis einschließlich Monat 6 bei über 80 % insgesamt sowie pro Behandlungsgruppe. Wie unter Kapitel 2.4 beschrieben, ist aus den Unterlagen des Modul 4 nicht eindeutig erkenntlich, ob die Patientinnen und Patienten mit relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung in den PRO von Baseline bis Monat 6 (im Sinne der Erhebungszeitspanne) bzw. jene Patientinnen und Patienten mit relevanter Veränderung von Baseline zu Monat 6 (im Sinne der Erhebungszeitpunkte) als Responder gewertet wurden. Darüber hinaus werden lediglich Patientinnen und Patienten mit vorhandenem Baselinewert in die post hoc durchgeführten Responderanalysen einbezogen und es findet sich keine Angabe darüber, ob und welche Art von Imputation angewendet wurde, wenn nach Studienbeginn Erhebungen fehlten.

FACIT-Fatigue

Tabelle 20: Verbesserung und Verschlechterung zu/bis Monat 6 des FACIT-Fatigue (post-hoc); Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G FACIT-Fatigue ¹⁾	Iptacopan N = 36 ²⁾ n (%)	Placebo N = 31 ²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Anteil d. Personen mit Verbesserung ⁴⁾	3 (8,3)	6 (19,4)	0,45 [0,12; 1,65]; 0,23
Anteil d. Personen mit Verschlechterung ⁴⁾	1 (2,8)	1 (3,2)	0,85 [0,12; 6,08]; 0,87

¹⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beeinträchtigungen an.

²⁾ Es lagen Daten für 36/38 (94,7 %) Personen im Interventions- und 31/36 (86,1 %) Personen im Kontrollarm zu Baseline vor; lediglich jene Patientinnen und Patienten gehen in die Auswertung ein.

³⁾ RR und zugehörige 95%-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure zu Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei 0 Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die RR zu schätzen. Bei 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt.

⁴⁾ Veränderung des Scores um $\geq 7,8$ Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L VAS

Tabelle 21: Verbesserung bzw. Verschlechterung zu/bis Monat 6 des EQ-5D VAS (post-hoc); Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G EQ-5D VAS ¹⁾	Iptacopan N = 36 ²⁾ n (%)	Placebo N = 31 ²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Anteil d. Personen mit Verbesserung ⁴⁾	6 (16,7)	3 (9,7)	1,69 [0,51; 5,58]; 0,39
Anteil d. Personen mit Verschlechterung ⁴⁾	3 (8,3)	1 (3,2)	1,67 [0,30; 9,23]; 0,55

¹⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand an.

²⁾ Es lagen Daten für 36/38 (94,7 %) Personen im Interventions- und 31/36 (86,1 %) Personen im Kontrollarm zu Baseline vor; lediglich jene Patientinnen und Patienten gehen in die Auswertung ein.

³⁾ RR und zugehörige 95%-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure zu Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei 0 Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die RR zu schätzen. Bei 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt.

⁴⁾ Veränderung des Scores um ≥ 15 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

Abkürzungen: EQ-5D-5L VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

SF-36

Tabelle 22: Verbesserung bzw. Verschlechterung zu/bis Monat 6 des SF-36 (post-hoc); Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G SF-36 ¹⁾	Iptacopan N = 36 ²⁾ n (%)	Placebo N = 31 ²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Körperlicher Summenscore			
Anteil d. Personen mit Verbesserung ⁴⁾	0 (0)	1 (3,2)	0,42 [0,04; 4,21]; 0,46
Anteil d. Personen mit Verschlechterung ⁴⁾	0 (0)	1 (3,2)	0,44 [0,04; 4,77]; 0,50
Psychischer Summenscore			
Anteil d. Personen mit Verbesserung ⁴⁾	3 (8,3)	4 (12,9)	0,65 [0,16; 2,63]; 0,54
Anteil d. Personen mit Verschlechterung ⁴⁾	4 (8,3)	3 (9,7)	1,07 [0,27; 4,32]; 0,92

¹⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand an.

²⁾ Es lagen Daten für 36/38 (94,7 %) Personen im Interventions- und 31/36 (86,1 %) Personen im Kontrollarm zu Baseline vor; lediglich jene Patientinnen und Patienten gehen in die Auswertung ein.

³⁾ RR und zugehörige 95%-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure zu Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei 0 Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die RR zu schätzen. Bei 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt.

⁴⁾ Veränderung des Scores um 9,4 Punkte, entspricht Umsetzung einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36.

PGI-S; MMRM-Analyse (post-hoc)

Für den Endpunkt „PGI-S“ werden in Tabelle 23 und Tabelle 24 die post hoc berichteten Analysen (MMRM bzw. Responderanalyse) dargestellt. Da mit dem Studienbericht lediglich die präspezifizierten deskriptiven Auswertungen hinsichtlich der Veränderung in der Symptomatik („verschlechtert“; „stabil“ oder „verbessert“) vorliegen, stammen die Auswertungen aus dem Modul 4 (Anhang).

Tabelle 23: Veränderung des PGI-S bis Monat 6 gegenüber Baseline, MMRM-Analyse (post-hoc); Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G PGI-S ¹⁾	Iptacopan N = 38	Placebo N = 36
Baseline n (%) MW (SD)	36 (94,7) 0,7 (0,7)	31 (86,1) 1,0 (0,9)
Monat 6 n (%) MW (SD)	36 (94,7) 0,8 (0,9)	31 (86,1) 0,7 (0,7)
Veränderung von Baseline bis Monat 6 n (%) ²⁾ LS Mean (SE)	36 (94,7) 0,0 (0,1)	31 (86,1) -0,2 (0,1)
LS Mean Difference ³⁾ [95%-KI]; p-Wert	0,2 [-0,06; 0,54]; 0,12	

¹⁾ Die Skala des Einzelitems reicht von 0 bis 4. Höhere Werte stehen für eine stärkere Ausprägung der Symptome.

²⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse. Fehlende Daten wurden unter der MAR-Annahme ersetzt, sofern ein Baselinewert für die jeweilige Person vorlag und ab dem Zeitpunkt eines interkurrenten Ereignisses mittels J2R-Ansatz imputiert (siehe Kapitel 2.4).

³⁾ Analyse basierend auf dem MMRM, 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.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; J2R: Jump-to-Reference; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SD: Standardabweichung; UPCR: Urine Protein-to-Creatinine Ratio.

PGI-S; Responderanalyse (post hoc)

Tabelle 24: Verbesserung bzw. Verschlechterung zu/bis Monat 6 des PGI-S (post-hoc); Studie APPEAR-C3G, FAS-Population (finaler Datenschnitt: 06.05.2024)

Studie APPEAR-C3G PGI-S ¹⁾	Iptacopan N = 36 ²⁾ n (%)	Placebo N = 31 ²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Anteil d. Personen mit Verbesserung ⁴⁾	4 (11,1)	12 (38,7)	0,28 [0,09; 0,83]; 0,021
Anteil d. Personen mit Verschlechterung ⁴⁾	5 (13,9)	4 (12,9)	1,07 [0,30; 3,77]; 0,92

¹⁾ Die Skala des Einzelitems reicht von 0 bis 4. Höhere Werte stehen für eine stärkere Ausprägung der Symptome.

²⁾ Es lagen Daten für 36/38 (94,7 %) Personen im Interventions- und 31/36 (86,1 %) Personen im Kontrollarm zu Baseline vor; lediglich jene Patientinnen und Patienten gehen in die Auswertung ein.

³⁾ RR 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 0 Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die RR zu schätzen. Bei 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt.

⁴⁾ Veränderung des Scores um 1 Punkt, entsprechend 20 % der Skalenspannweite.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko.

Abbildung (Scoring C3G-HI)

Table 3 | C3 glomerulopathy histopathology index

Component	Definition	Score
(A) Activity score, 0–21		
Mesangial hypercellularity	% glomeruli with >3 mesangial cells per mesangial area	0 = none
		1 = 1%–25%
		2 = 26%–50%
		3 = >50%
Endocapillary proliferation	% glomeruli with an increased number of cells within glomerular capillary lumina, causing luminal narrowing	0 = none
		1 = 1%–25%
		2 = 26%–50%
		3 = >50%
Membranoproliferative morphology	% glomeruli with GBM duplication with or without endocapillary proliferation	0 = none
		1 = 1%–25%
		2 = 26%–50%
		3 = >50%
Leukocyte infiltration	% glomeruli with glomerular capillary infiltration by ≥ 3 neutrophils and/or macrophages	0 = none
		1 = 1%–25%
		2 = 26%–50%
		3 = >50%
Crescent formation	% glomeruli with cellular and/or fibrocellular crescents	0 = none
		1 = 1%–10%
		2 = 11%–25%
		3 = >25%
Fibrinoid necrosis	% glomeruli with presence of ≥ 2 of fibrin, karyorrhexis, and GBM rupture	0 = none
		1 = 1%–10%
		2 = 11%–25%
		3 = >25%
Interstitial inflammation	% cortical tubulointerstitial area with inflammation in non-fibrotic cortex	0 = <10%
		1 = 10%–25%
		2 = 26%–50%
		3 = >50%
(B) Chronicity score, 0–10		
Glomerulosclerosis	% glomeruli with global and segmental sclerosis	0 = <10%
		1 = 10%–25%
		2 = 26%–50%
		3 = >50%
Tubular atrophy	% cortical tubulointerstitial area involved with tubular atrophy	0 = <10%
		1 = 10%–25%
		2 = 26%–50%
		3 = >50%
Interstitial fibrosis	% cortical tubulointerstitial area involved with interstitial fibrosis	0 = <10%
		1 = 10%–25%
		2 = 26%–50%
		3 = >50%
Arterio- and arteriosclerosis	Intimal thickening \geq thickness of media	0 = absent
		1 = present

GBM, glomerular basement membrane.

Abbildung 2: C3G-Histopathologie Index; Marker und Scoring [1]