

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Iptacopan (Fabhalta[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 C

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.12.2025

4.3.1.3.2	Proteinurie – RCT	75
4.3.1.3.2.1	Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR zu Monat 6 ..	76
4.3.1.3.2.2	Proteinurie – binäre Analyse zu Monat 6	78
4.3.1.3.3	Hämaturie – RCT	79
4.3.1.3.4	eGFR – RCT	82
4.3.1.3.5	Kombinierter Nierenendpunkt – RCT	84
4.3.1.3.6	Glomeruläre Entzündung – RCT	86
4.3.1.3.7	Fatigue (FACIT-Fatigue) – RCT	90
4.3.1.3.7.1	Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue	91
4.3.1.3.7.2	Fatigue (FACIT-Fatigue) – binäre Analyse zu Monat 6	92
4.3.1.3.8	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – RCT	93
4.3.1.3.8.1	Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS	94
4.3.1.3.8.2	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – binäre Analyse zu Monat 6	95
4.3.1.3.9	Fatigue (PGI-S) – RCT	96
4.3.1.3.9.1	Rücklaufquoten für den Fragebogen PGI-S	97
4.3.1.3.9.2	Fatigue (PGI-S) – binäre Analyse zu Monat 6	98
4.3.1.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT	100
4.3.1.3.10.1	Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36	101
4.3.1.3.10.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – binäre Analyse zu Monat 6	102
4.3.1.3.11	Nebenwirkungen (UE) – RCT	104
4.3.1.3.11.1	Gesamtraten UE – binäre Analyse zu Monat 6	106
4.3.1.3.11.2	UE nach SOC und PT – binäre Analyse zu Monat 6	107
4.3.1.3.11.3	SUE nach SOC und PT – binäre Analyse zu Monat 6	111
4.3.1.3.11.4	Schwere UE nach SOC und PT – binäre Analyse zu Monat 6	113
4.3.1.3.12	Subgruppenanalysen – RCT	114
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	116
4.3.2	Weitere Unterlagen	116
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	116
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	116
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	117
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	117
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	117
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	120
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	120
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	121
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	122
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	122
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	123

4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	124
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	124
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	125
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	125
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	126
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	126
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	126
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	127
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	131
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	132
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	132
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	132
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	132
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	132
4.6	Referenzliste	134
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		138
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		141
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		143
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		144
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		156
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		176
	Endpunkt: Mortalität (Todesfälle)	179
	Endpunkt: Proteinurie	180
	Endpunkt: Hämaturie	181
	Endpunkt: eGFR	182
	Endpunkt: Kombiniertes Nierenendpunkt	184
	Endpunkt: Glomeruläre Entzündung	185
	Endpunkt: Fatigue (FACIT-Fatigue)	186
	Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	187
	Endpunkt: Fatigue (PGI-S)	188
	Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	189
	Endpunkt: Nebenwirkungen (UE)	190

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	15
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (Analyse zu Monat 6, bewertungsrelevante Subpopulation).....	18
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	25
Tabelle 4-4: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte (Analyse der Veränderung von Baseline zu Monat 6).....	34
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-12: Bewertungsrelevante Subpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-13: Anpassung der Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation (Anamnese der C3G) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-17: Kategorisierung der Baseline-Werte für patientenberichtete Endpunkte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität (Todesfälle)“	73
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Proteinurie“	75
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Proteinurie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Proteinurie – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts „Hämaturie“	79
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hämaturie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämaturie – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts „Nierenfunktion“	82
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „eGFR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „eGFR – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Kombinierter Nierenendpunkt“	84
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kombinierter Nierenendpunkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts „Glomeruläre Entzündung“	86
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung – Veränderung ab Baseline im Gesamtaktivitätswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Fatigue (FACIT-Fatigue)“	90
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue.....	91
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue) – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“	93
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS	94
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Fatigue (PGI-S)“	96

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue (PGI-S)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für den Fragebogen PGI-S.....	97
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue (PGI-S) – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)“	100
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36.....	101
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Nebenwirkungen (UE)“	104
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Gesamtraten UE – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE nach SOC und PT – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – SUE nach SOC und PT – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Schwere UE nach SOC und PT – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4 -59 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	115
Tabelle 4-60: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	115
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	117
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	118
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	118
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	119
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	119
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	121
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	122
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	122

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	122
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	124
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (Analyse zu Monat 6, bewertungsrelevante Subpopulation).....	129
Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	132
Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPEAR-C3G (CLNP023B12301)	157
Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPEAR-C3G (CLNP023B12301).....	177

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Abbildung 2: Zeitverlauf für den Endpunkt „Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Abbildung 3: Zeitverlauf für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung – Veränderung ab Baseline im histologischen Gesamtaktivitätswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88

Abkürzungsverzeichnis

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

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

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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

Hinsichtlich der Aufbereitung und Darstellung der Inhalte wurden im vorliegenden Dossier bereits die Vorgaben zu den neuen Modulvorlagen, wie am 17. Juli 2025 durch den G-BA beschlossen (Änderung aus Anlass der Verordnung [EU] 2021/2282 EU-HTA sowie der Ersten Verordnung zur Änderung der Arzneimittel- Nutzenbewertungsverordnung), berücksichtigt. Im Detail wurde eine **zusätzliche Recherche in der Datenbank CTIS** durchgeführt sowie auf die Darstellung von Ergebnissen zu Analysen zu a priori definierten UE von besonderem Interesse und zu Subgruppen, welche über die Kriterien Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region hinausgehen, verzichtet. Diese sind jedoch nach wie vor im Anhang zu Modul 4 zu finden. Außerdem wurden **Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation ergänzt.**

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Iptacopan (Fabhalta®) im folgenden Anwendungsgebiet dargestellt: Zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist (1).

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

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 erhielt Iptacopan den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission, was im Rahmen der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet bestätigt wurde (2). Somit galt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt. Mit Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro gemäß Kapitel 5 § 12 Abs. 2 Satz 1 VerfO wurde die gesetzliche Verpflichtung zum Nachweis des Zusatznutzens für Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wirksam. Mit Schreiben vom 09. September 2025 forderte der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer zur Vorlage eines vollständigen Dossiers zum Nachweis des Zusatznutzens von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf (3).

Datenquellen

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die relevanten Patientenpopulation auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten zu *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Grundlage ist die Evidenz der Zulassungsstudie APPEAR-C3G (Novartis-Studiencode: CLNP023B12301; EudraCT-Nummer: 2020-004589-21; EU-CT-Nummer: 2023-509331-83-00, Studiendesign siehe Bombach et al. (4)).

Zusätzlich wurden eine bibliografische Literaturrecherche, eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken und eine Suche auf der Internetseite des G-BA vorgenommen.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit 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	andere Patientenpopulationen
Intervention	Iptacopan in einer zugelassenen Dosierung	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Pegcetacoplan Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden	andere Vergleichstherapien
Endpunkte	patientenrelevante Endpunkte zu <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität</i> und <i>Nebenwirkungen</i>	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	mindestens 6 Monate	weniger als 6 Monate
Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News Studienregistereinträge, die bereits im Rahmen der Studienregistersuche identifiziert wurden

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Iptacopan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit 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, gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Für dieses Dossier wird in erster Linie davon ausgegangen, dass Pegcetacoplan die neue zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan im Anwendungsgebiet C3G darstellt. Aktuell existiert keine Evidenz für einen randomisierten kontrollierten Vergleich mit Pegcetacoplan als Komparator im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Falls der G-BA nicht mit dieser Einschätzung übereinstimmt, wird trotzdem die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ in diesem Dossier dargestellt und der medizinische Zusatznutzen von Iptacopan anhand der Evidenz der Studie APPEAR-C3G bewertet. Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde unter den Studienpatienten eine bewertungsrelevante Subpopulation derjenigen Patienten gebildet, die die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ als Hintergrundtherapie erhalten und somit den randomisierten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne eines Add-on Designs ermöglichen. **Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der für die Dossierbewertung relevanten Subpopulation berichtet. Die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation wurden dem G-BA bereits in einem früheren Bewertungsverfahren mit Modul 4 übermittelt (D-1186). Sie sind in Modul 5 des vorliegenden Dokuments ebenfalls enthalten (5-7).**

Insgesamt wurden 74 Patienten mit C3G in die Studie APPEAR-C3G eingeschlossen. Davon stammten 4 (5,4 %) Patienten aus deutschen Studienzentren. In die bewertungsrelevante Subpopulation wurden 18 Patienten eingeschlossen. Diese Subpopulation ist weitestgehend repräsentativ für die C3G-Population, die aufgrund ihrer hohen Proteinurie (> 1 g/g) ein Risiko für eine Krankheitsprogression hat. Der mittlere Ausgangswert der Proteinurie lag im nephrotischen Bereich (≥ 3 g/g), einem häufigen klinischen Phänotyp bei C3G, obwohl alle Patienten der bewertungsrelevanten Subpopulation eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Kortikosteroiden erhielten. Die eGFR-Werte der Patienten betragen zu Baseline durchschnittlich etwa 90 ml/min/1,73 m² und lagen damit noch im unauffälligen Bereich. Während die Proteinurie ein klinisches Symptom ist und die aktuelle Schädigung der Niere abbildet, stellt die eGFR ein Maß für die vorhandene Reservefunktion der Niere dar.

In den patientenberichteten Endpunkten zeigt sich, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung von krankheitsassoziierten Symptomen wie z. B. Fatigue noch nicht stark betroffen waren. Als patientenberichtete Endpunkte wurden die Fragebögen „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy“ (FACIT-) Fatigue, die visuelle Analogskala des „European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version“ (EQ-5D-5L VAS), „Short-Form 36“ (SF-36) und „Patient Global Impression of Severity“ (PGI-S) (in dieser Reihenfolge) von den Patienten ausgefüllt. Je nach Endpunkt und Behandlungsgruppe erreichten zwischen 0 und

44,4 % der Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung so hohe Werte auf den Skalen, dass es nicht möglich war, während der Studie noch eine weitere Verbesserung zu erzielen.

Die doppelblinde Behandlung mit Studienmedikation erfolgte über sechs Monate. Alle Patienten der bewertungsrelevanten Subpopulation erhielten eine supportive Therapie mit MMF und Kortikosteroiden (KS). Nahezu alle Patienten (> 97 %) wurden zusätzlich mit RAS-Inhibitoren behandelt.

Das Behandlungsziel der Studie bestand darin, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Deswegen wurde die patientenrelevante Verbesserung in den oben erwähnten Endpunkten zwar wie geplant analysiert, aber im vorliegenden Modul 4 nur ergänzend dargestellt. Als Hauptanalyse wird die patientenrelevante Verschlechterung in diesen Endpunkten dargestellt. Für die patientenrelevanten, zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (siehe Tabelle 4-2).

Hauptanalyse

Ergebnisse zur Mortalität

In der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf.

Ergebnisse zur Morbidität

In der Endpunktkategorie *Morbidität* zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

Ergänzende Analyse zu Verbesserungen in patientenberichteten Endpunkten

Ergebnisse zur Morbidität

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

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (Analyse zu Monat 6, bewertungsrelevante Subpopulation)

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan + MMF+KS vs. Placebo + MMF+KS	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
HAUPTANALYSE		
Mortalität		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation traten keine Todesfälle auf.		
Morbidität		
Veränderung der UPCR ab Baseline	MD: -0,4 [-0,89; 0,16]	0,159
Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	RR: 3,00 [0,38; 23,68]	0,297
Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g gegenüber Baseline	RR: 2,00 [0,22; 18,33]	0,540
Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mind. eine Stufe ^b	RR: 3,00 [0,14; 65,16]	0,484
Verbesserung der UPCR um mind. eine Stufe ^b + Reduktion um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	RR: 3,00 [0,14; 65,16]	0,484
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Reduktion der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline auf.		
Keine Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF)	RR: 0,86 [0,48; 1,53]	0,602
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % gegenüber Baseline	RR: 0,75 [0,45; 1,26]	0,275
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % gegenüber Baseline	RR: 0,71 [0,36; 1,41]	0,333
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Reduktion der eGFR um ≤ 15 % und der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline auf.		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Reduktion der eGFR um ≤ 10 % und der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline auf.		
Veränderung des histologischen Gesamtaktivitätswerts ab Baseline	MD: 0,7 [-1,26; 2,63]	0,464
Krankheitssymptomatik – FACIT-Fatigue: Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 2,10 [0,10; 44,40]	0,634
Gesundheitszustand – EQ-5D-5L VAS: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline	RR: 3,50 [0,20; 62,27]	0,394
Krankheitssymptomatik – Fatigue mittels PGI-S: Keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 0,92 [0,66; 1,28]	0,601
Krankheitssymptomatik – Fatigue mittels PGI-S: Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 2,10 [0,10; 44,40]	0,634
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte im SF-36 PCS ggü. Baseline auf.		
SF-36 MCS: Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 1,33 [0,15; 11,64]	0,795

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan + MMF+KS vs. Placebo + MMF+KS	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Nebenwirkungen^c		
Jegliche UE	RR: 1,12 [0,83; 1,50]	0,462
Jegliche SUE	RR: 1,00 [0,07; 13,64]	1,000
Jegliche schwere UE	RR: 1,00 [0,07; 13,64]	1,000
In der bewertungsrelevanten Subpopulation traten keine UE, die zum Behandlungsabbruch führten, auf.		
ERGÄNZENDE ANALYSEN^d		
Morbidität		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte im FACIT-Fatigue ggü. Baseline auf.		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS ggü. Baseline auf.		
Krankheitssymptomatik – Fatigue mittels PGI-S: Verbesserung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 1,33 [0,15; 11,64]	0,795
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte im SF-36 PCS ggü. Baseline auf.		
SF-36 MCS: Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,67 [0,05; 8,73]	0,757
<p>eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HPF: Hauptgesichtsfeld (High-Power Field); KI: Konfidenzintervall; KS: Kortikosteroide; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMF: Mycophenolatmofetil; n. b.: nicht berechnet; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3</p> <p>b: Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mindestens eine Stufe bedeutet eine Verbesserung von $\geq 3,5$ g/g zu $< 3,5$ g/g, von $\geq 3,0$ g/g zu $< 3,0$ g/g und/oder von $\geq 1,0$ g/g zu $< 1,0$ g/g.</p> <p>c: Hier werden zusammenfassend die Ergebnisse für UE-Gesamtraten berichtet. Auch bei den Einzelergebnissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird deswegen auf ihre Darstellung an dieser Stelle verzichtet.</p> <p>d: Siehe Tabelle 4-17 für die Anzahl (%) an Patienten, für die eine Verbesserung/Verschlechterung möglich war.</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für einen Vergleich mit Pegcetacoplan, das von Novartis als die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird, liegt keine Evidenz zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Iptacopan bei Patienten mit C3G vor.

Im Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie („Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“) zeigt sich für Iptacopan in der Zusammenschau der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G **kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen**.

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

Das vorliegende Dossier fokussiert sich auf die Ergebnisse der bewertungsrelevanten Subpopulation, also. Zur Einordnung der Ergebnisse in den Kontext der Gesamtstudie seien hier noch basierend auf dem CSR der APPEAR-C3G sowie den Ergebnissen des Tabellenbandes für die Orphan-Bewertung die Resultate der gesamten Studienpopulation zusammengefasst: In der Analyse zum primären Endpunkt zu Monat 6 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan im Vergleich zu Placebo bei der Reduktion der Proteinurie gezeigt werden (8). Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Iptacopan zu einer statistisch signifikant stärker ausgeprägten log-transformierten Reduktion der Proteinurie um im Mittel 0,5 g/g zu Monat 6 (siehe Tabellenband Orphan-Verfahren). Zudem wiesen Patienten in der Behandlungsgruppe mit Iptacopan eine ca. 4-mal so hohe Wahrscheinlichkeit (Relatives Risiko = 4,18) auf, den kombinierten Endpunkt aus Stabilisierung der eGFR (Verringerung $\leq 15\%$) und Reduktion der Proteinurie (Verringerung der 24 h UPCR $\geq 50\%$) zu erreichen (siehe Tabellenband Orphan-Verfahren). Die eGFR blieb darüber hinaus während der gesamten zwölfmonatigen Behandlungsphase in der Behandlungsgruppe mit Iptacopan stabil (9). Hinsichtlich der aufgetretenen UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, ebenso wenig ergab die Subgruppenanalyse nach MMF/Kortikosteroid-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch dieses Merkmal (siehe Tabellenband Orphan-Verfahren).

Aufgrund der Tatsache, dass es neben der zu erwartenden Zulassung von Pegcetacoplan noch keine anderen zugelassenen Therapien für die C3G gibt und dass mit Iptacopan erstmals ein Arzneimittel seine Wirksamkeit und Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation gezeigt hat, stellt Iptacopan in der Versorgung der C3G eine **relevante Therapieoption** dar.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Zielsetzung

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Iptacopan (Fabhalta®) im Anwendungsgebiet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist (1), dargestellt.

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

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 erhielt Iptacopan den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission, was im Rahmen der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet bestätigt wurde (2). Somit galt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt. Mit Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro gemäß Kapitel 5 § 12 Abs. 2 Satz 1 VerfO wurde die gesetzliche Verpflichtung zum Nachweis des Zusatznutzens für Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wirksam. Mit Schreiben vom 09. September 2025 forderte der G-BA

den pharmazeutischen Unternehmer zur Vorlage eines vollständigen Dossiers zum Nachweis des Zusatznutzens von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf (3).

Population

Das für die Fragestellung relevante Patientenkollektiv umfasst gemäß Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit 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 G-BA-Beratung waren Patienten mit C3G in Übereinstimmung mit der KDIGO-Leitlinie vor Zulassung von Iptacopan im Rahmen einer supportiven Basistherapie zur Nephroprotektion und zur Kontrolle des Blutdrucks mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten zu behandeln, bei Vorliegen einer mittelschweren bis schweren C3-Glomerulopathie sollen entsprechend zusätzlich Mycophenolatmofetil (MMF) plus Kortikosteroide gegeben werden (10). Das für die vorliegende Fragestellung relevante Patientenkollektiv sind somit Patienten mit C3G, die mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten sowie MMF und Kortikosteroiden supportiv behandelt werden. Diese Patienten sind aufgrund ihrer hohen Proteinurie an Baseline für die Behandlung mit Iptacopan geeignet. Zum Zeitpunkt der G-BA-Beratung war noch nicht abzusehen, dass mit einer baldigen Zulassung von Pegcetacoplan zur Behandlung der C3G durch die Europäische Kommission zu rechnen ist. Da Pegcetacoplan im Gegensatz zu MMF und KS somit bald eine Zulassung für das Anwendungsgebiet C3G aufweist, ist Novartis der Ansicht, dass Pegcetacoplan „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ als zweckmäßige Vergleichstherapie ablöst. Für dieses Dossier wird in erster Linie davon ausgegangen, dass Pegcetacoplan die neue zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan im Anwendungsgebiet C3G darstellt. Für den Fall, dass der G-BA nicht mit dieser Einschätzung übereinstimmt, wird trotzdem die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ zusätzlich zu Pegcetacoplan in diesem Dossier dargestellt.

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung liegt für den Vergleich mit Pegcetacoplan keine Evidenz vor. Für den Vergleich mit der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ wurde unter den Studienpatienten der APPEAR-C3G eine bewertungsrelevante Subpopulation derjenigen Patienten gebildet, die die Anforderungen des G-BA an eine leitliniengerechte Behandlung vollumfänglich erfüllen und einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ abbilden.

Im vorliegenden Dossier werden somit ausschließlich die Ergebnisse der für die Dossierbewertung relevanten Subpopulation berichtet. Die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation wurden dem G-BA bereits in einem früheren Bewertungsverfahren mit Modul 4 übermittelt (D-1186) und sind im Anhang des vorliegenden Dossiers ebenfalls enthalten (5-7).

Intervention

Gegenstand der Nutzenbewertung ist im vorliegenden Dossier die Monotherapie mit Iptacopan (Fabhalta®). Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung zweimal täglich 200 mg oral (1).

Vergleichstherapie

Gemäß G-BA-Beratung 2024-B-209 stellt „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar (10). Alle Patienten der bewertungsrelevanten Subpopulation erhielten MMF und Kortikosteroide neben RAS-Inhibitoren als supportive Hintergrundtherapie.

Seit dem Beratungsgespräch aus dem Jahr 2024 hat Pegcetacoplan (Aspaveli®) als weiteres Arzneimittel zur Behandlung der C3G am 11.12.2025 eine *Positive Opinion* vom *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erhalten (11). Daher ist mit einer baldigen Zulassung durch die Europäische Kommission zu rechnen. Da Pegcetacoplan im Gegensatz zur ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie somit bald eine Zulassung für das Anwendungsgebiet C3G aufweist, ist Novartis der Ansicht, dass Pegcetacoplan „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ als zweckmäßige Vergleichstherapie ablöst. Für dieses Dossier wird in erster Linie davon ausgegangen, dass Pegcetacoplan die neue zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan im Anwendungsgebiet C3G darstellt. Für den Fall, dass der G-BA nicht mit dieser Einschätzung übereinstimmt, wird trotzdem die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ zusätzlich zu Pegcetacoplan in diesem Dossier dargestellt.

Der vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie wird somit gefolgt.

Endpunkte

Laut G-BA zählen zu den patientenrelevanten Endpunkten *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet können dabei die folgenden Endpunkte berücksichtigt werden (12):

- *Mortalität*
 - Todesfälle gesamt, ergänzend: kardiovaskuläre Mortalität, renale Mortalität
- *Morbidität*, in der vorliegenden Indikation insbesondere:
 - Niereninsuffizienz in Abhängigkeit vom Schweregrad
 - Symptome der Niereninsuffizienz
 - Dialysepflicht
 - Fatigue
 - Kardiovaskuläre Ereignisse
 - Hospitalisierung

- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
 - Generisch (z. B. SF-36)
 - Krankheitsspezifisch

- *Nebenwirkungen*
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Schwere UE
 - UE, die zum Studien-/Behandlungsabbruch führten

Im vorliegenden Dossier soll der Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den oben genannten Endpunktkategorien gezeigt werden. Die Endpunkte, die in der randomisierten kontrollierten Studie APPEAR-C3G erhoben wurden, sind in Abschnitt 4.2.5.2 im Detail beschrieben.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragenstellung werden nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit 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	andere Patientenpopulationen
Intervention	Iptacopan in einer zugelassenen Dosierung	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Pegcetacoplan Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden	andere Vergleichstherapien
Endpunkte	patientenrelevante Endpunkte zu <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität</i> und <i>Nebenwirkungen</i>	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	mindestens 6 Monate	weniger als 6 Monate
Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News Studienregistereinträge, die bereits im Rahmen der Studienregistersuche identifiziert wurden

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Um relevante Studien für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946, EMBASE ab 1974, Cochrane Central Register of Clinical Trials ab 1991 bis einschließlich August 2025). Die Suche für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte am 16. September 2025.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

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

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

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

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

In folgenden öffentlichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde nach klinischen Studien mit Iptacopan analog zur bibliografischen Recherche gesucht:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov),
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu),
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>),
- Clinical Trials Information System (CTIS, <https://euclinicaltrials.eu/>).

Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

In folgenden Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche):

- Clinical-Data-Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>),
- Arzneimittelinformationssystem (AMIce, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>).

Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Vorgabe zu Abschnitt 4.2.3.3 nicht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA (Dokumente zur frühen Nutzenbewertung) wurde nach Informationen zu RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Iptacopan im relevanten Anwendungsgebiet durchsucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt.

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

Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als

„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung liegt für den Vergleich von Iptacopan mit Pegcetacoplan keine Evidenz vor.

Grundlage für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Iptacopan im Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Mycophenolatmofetil im Kombination mit Kortikosteroiden“ im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Evidenz der Studie APPEAR-C3G (Novartis-Studiencode: CLNP023B12301; EudraCT-Nummer: 2020-004589-21; EU-CT-Nummer: 2023-509331-83-00, Studiendesign siehe Bomback et al. (4)). Im vorliegenden Modul 4 werden für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Daten erwachsener Patienten nach sechsmonatiger doppelblinder Behandlung mit Iptacopan im Vergleich zur Behandlung mit MMF in Kombination mit Kortikosteroiden gezeigt (bewertungsrelevante Subpopulation).

Patientencharakteristika

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

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

Endpunkte

Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (13). Im Speziellen sind *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* sowie *Nebenwirkungen* patientenrelevante Zielgrößen. Der Aufwand, den die Behandlung oder die Erkrankung an sich für den Patienten mit sich bringt, oder die Patientenzufriedenheit können ergänzend berücksichtigt werden.

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

Endpunkte	Operationalisierung ^a	Auswertung
HAUPTANALYSE		
Mortalität		
Gesamtmortalität	Todesfälle	Binäre Analyse
Morbidität		
Proteinurie	Veränderung der UPCR ab Baseline	MMRM
	Anteil der Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g	Binäre Analyse
	Anteil der Patienten mit Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g	
	Anteil der Patienten mit Verbesserung der UPCR um mindestens eine Stufe: <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 3,5$ g/g zu $< 3,5$ g/g • $\geq 3,0$ g/g zu $< 3,0$ g/g • $\geq 1,0$ g/g zu $< 1,0$ g/g 	
	Anteil der Patienten mit Verbesserung um mindestens eine Stufe (siehe oben) und gleichzeitiger Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g	
	Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der UPCR	
Hämaturie	Anteil der Patienten ohne Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF)	Binäre Analyse
eGFR	Anteil der Patienten mit ≤ 15 % Reduktion der eGFR	Binäre Analyse
	Anteil der Patienten mit ≤ 10 % Reduktion der eGFR	
Kombinierter Nierenendpunkt	Anteil der Patienten mit ≤ 15 % Reduktion der eGFR und ≥ 50 % Reduktion der UPCR	Binäre Analyse
	Anteil der Patienten mit ≤ 10 % Reduktion der eGFR und ≥ 50 % Reduktion der UPCR	
Glomeruläre Entzündung	Veränderung des histologischen Gesamtaktivitätswerts ab Baseline	ANCOVA
Fatigue (FACIT-Fatigue)	Anteil der Patienten mit Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte	Binäre Analyse
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Anteil der Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	Binäre Analyse

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

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

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung definierten patientenrelevanten Endpunkt (14).

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

Morbidität

Entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten unter anderem die Verbesserung des Gesundheitszustandes und die Verkürzung der Krankheitsdauer (14).

Folgende Endpunkte zur Morbidität werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

Proteinurie

Zusammen mit der Hämaturie ist die Proteinurie häufig eines der ersten Symptome, die auf eine C3G hinweisen. Patienten können erste Hinweise auf eine Erkrankung mit C3G an blutigem oder schaumigem Urin bemerken (15). „Symptome der Niereninsuffizienz“ stellen laut G-BA einen patientenrelevanten Endpunkt dar (12). Zudem sind sowohl blutiger als auch schaumiger Urin Krankheitszeichen, die die Patienten unmittelbar sehen und durch die sie beunruhigt sind. Schaumiger Urin kann außerdem ein Anzeichen für eine Proteinurie im nephrotischen Bereich sein (16, 17) und stellt somit einen möglichen Hinweis auf eine Krankheitsprogression dar. Für die Patienten ist die Erhebung der Proteinurie bei den Praxisbesuchen ein wichtiger Parameter für Verlauf und Prognose: Die Patienten kennen ihre Proteinurie-Werte, weil sie regelmäßig erhoben und ihnen genannt werden. Sie wissen auch, dass die Therapie der C3G von den Proteinurie-Werten geleitet wird und dass das Behandlungsziel in einer Reduktion der Proteinurie besteht. Somit sind die Patienten durch die Kenntnis schlechter oder sich verschlechternder Proteinurie-Werte belastet, da diese eine Krankheitsprogression bedeuten können.

Patientenberichtete Daten aus dem multinationalen Adelphi C3G Disease Specific Programme zeigen, dass Patienten mit C3G schaumigen Urin als **häufigstes und am meisten belastendes Symptom der Erkrankung** wahrnehmen, sogar belastender als „Müdigkeit und fehlende Energie“ (18). Durch eine Proteinurie verursachter schaumiger Urin ist somit ein häufiges (sowohl von Ärzten als auch von Patienten das am häufigsten berichtete (19)) und offensichtliches Symptom der C3G, das die betroffenen Patienten an ihre chronische Erkrankung und eine mögliche Krankheitsprogression erinnert. Die Sorge um Verschlechterung der Nierenfunktion und mögliche Komorbiditäten kann den emotionalen Stress, den eine chronisch-progrediente Erkrankung grundsätzlich mit sich bringt, noch verstärken.

Generell sind strukturelle Nierenschäden durch das Ausscheiden von Eiweißen im Urin gekennzeichnet. In einer aktuellen Studie der GLOSEN-Gruppe zur Untersuchung von Proteinurie als Surrogat für Nierenversagen bei Patienten mit C3G und immunkomplex-vermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis konnte gezeigt werden, dass sowohl eine 50 %ige als auch bereits eine 30 %ige Reduktion der Proteinurie über einen Zeitraum von 65 Monaten im Median mit einem verringerten Risiko für Nierenversagen einhergeht (20). Eine weitere von der GLOSEN-Gruppe durchgeführte Analyse zeigte ebenfalls, dass eine Verdoppelung der Proteinurie mit einem 2,5-fachen Anstieg des Risikos für ein Nierenversagen verbunden war, während eine ≥ 50 %ige Verringerung der Proteinurie dieses Progressionsrisiko bei den untersuchten Patienten signifikant senkte (21). In ähnlicher Weise ergab eine Analyse von Patienten in einem C3G-Register der Universität von Iowa, dass eine 30 – 50 %ige Verringerung der UPCR mit einer 4,6 – 9 %igen relativen Verbesserung der geschätzten Glomerulären Filtra-

tionsrate (eGFR) über ein Jahr verbunden war (22). Eine Senkung der Proteinurie (UPCR) um 50 % oder mehr könnte folglich die Nierenfunktion (ermittelt via eGFR) stabilisieren bzw. verbessern und das Risiko für Thrombose, Infektionen und Ödeme sowie andere damit verbundene Komplikationen verringern.

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

Hämaturie

Die Hämaturie ist neben der Proteinurie häufig eines der ersten Symptome, das auf das Vorliegen einer C3G hinweist: Patienten können erste Hinweise auf eine Erkrankung mit C3G an blutigem oder schaumigem Urin bemerken (15). „Symptome der Niereninsuffizienz“ stellen laut G-BA einen patientenrelevanten Endpunkt dar (12). In der arztberichteten Umfrage im Rahmen des Adelphi-Programms wurde Hämaturie nach Proteinurie als zweithäufigstes Symptom zum Zeitpunkt der C3G-Diagnosestellung genannt (vorhanden bei über 60 % der Patienten mit C3G (19)). Sowohl blutiger als auch schaumiger Urin sind unmittelbar sichtbare Krankheitszeichen für die Patienten, die zudem durch deren Auftreten beunruhigt sind. Da die Hämaturie für die Patienten unmittelbar wahrnehmbar ist und Sorgen um eine Krankheitsprogression sowie emotionalen Stress auslöst oder verstärkt, kann dieser Endpunkt als patientenrelevant bewertet werden. Eine Verringerung der Hämaturie ist wie eine Verringerung der Proteinurie als Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten zu betrachten.

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

eGFR

Ein anerkannter in der klinischen Praxis verwendeter Parameter zur Erfassung der Nierenfunktion ist die glomeruläre Filtrationsrate GFR (23, 24). Die Hauptfunktion der Niere besteht darin, harnpflichtige Substanzen aus dem Blut zu filtern, welche in Folge mit dem Urin ausgeschieden werden. Dieser Vorgang erfolgt in den Glomeruli, den kleinsten Filtereinheiten der Niere. Die GFR gibt an, wie viele Milliliter Blut von allen Glomeruli zusammen pro Minute filtriert werden. Da sie nicht direkt gemessen werden kann, wird die Kreatinin-Clearance (Klärfähigkeit) der Niere zur Schätzung der GFR herangezogen (estimated [e]GFR). Die eGFR wird in der Studie APPEAR-C3G nach der empfohlenen CKD-EPI-Formel berechnet, die nicht nur beeinflussende Faktoren wie Alter und Geschlecht berücksichtigt, sondern auch als beste Annäherung an die tatsächliche GFR gilt (25).

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

Da ein Nierenfunktionsverlust oft lange Zeit asymptomatisch abläuft, ist die GFR als Parameter zur Überwachung der Nierenfunktionsleistung und Klassifizierung des Schweregrads der Nierenerkrankung etabliert (26). Daten aus Metaanalysen demonstrieren zudem, dass es eine sehr gute Korrelation zwischen der totalen jährlichen Änderung der eGFR („eGFR-slope“) und dem Risiko für das Erreichen des Endstadiums der Nierenerkrankung gibt (27, 28).

Abnehmende GFR-Werte sind daher als patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang mit der Progression zum Nierenversagen zu sehen. Für klinische Studien wird die eGFR-slope als zulassungsrelevanter Endpunkt von der National Kidney Foundation, FDA und EMA akzeptiert (23). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zur eGFR als Responderanalyse mit einem Cut-Off-Wert bei ≤ 15 %iger bzw. ≤ 10 %iger Reduktion der eGFR gegenüber Baseline berichtet.

Kombinierter Nierenendpunkt

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

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

Glomeruläre Entzündung in der Niere

Der Gesamtaktivitätswert der Nierenhistopathologie ist ein wichtiger sekundärer Endpunkt zur Bewertung der Wirkung von Iptacopan auf chronische Entzündungen. Es hat sich gezeigt, dass der Gesamtwert für das Vorhandensein aktiver Läsionen berechnet mit dem C3G-Histopathologie-Index (C3G-HI) an Baseline ein Fortschreiten zu chronischer Nierenerkrankung bzw. zum Nierenversagen vorhersagen kann (29).

Um den Status des Fortschreitens der C3G im Rahmen der Studie APPEAR-C3G zu untersuchen, wurden Nierenbiopsien histopathologisch untersucht. Alle Gewebeproben wurden von den Studienzentren an ein Zentrallabor geschickt. Das Ausmaß der Krankheitsaktivität und -chronizität wurde mit dem C3G-HI (29-31) von drei verblindeten Nephrologen unabhängig voneinander bewertet: Für die Krankheitsaktivität werden dafür die folgenden sieben Parameter jeweils mit 0 bis 3 Punkten bewertet: mesangiale Hyperzellularität, endokapilläre Proliferation, Morphologie der membranproliferativen Glomerulonephritis, Leukozyteninfiltration, Sichelbildung, fibrinoide Nekrose und interstitielle Entzündung. Für die Chronizität der Erkrankung werden die folgenden vier histologischen Merkmale berücksichtigt: globale oder segmentale Glomerulosklerose, tubuläre Atrophie, interstitielle Fibrose und das Vorhandensein von Arteriosklerose. Die ersten drei Merkmale werden ebenfalls jeweils mit 0 bis 3 Punkten bewertet, die Arteriosklerose mit 0 oder 1. Die Gesamtpunktzahlen für Aktivität und Chronizi-

tät werden dann jeweils als Summen der einzelnen Punkte berechnet. Der histologische Gesamtaktivitätswert kann folglich Werte zwischen 0 und 21 annehmen, wobei höhere Werte für eine stärker ausgeprägte Entzündung stehen (0 = keine Entzündung bis 21 = starke Entzündung). Für chronische Läsionen ist eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 10 möglich. Die Ergebnisse zum Gesamtchronizitätswert sind im Studienbericht zur Studie APPEAR-C3G als explorativer Endpunkt enthalten (32), jedoch nicht Bestandteil des vorliegenden Dossiers.

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

Patientenberichtete Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

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

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

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

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

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

Fatigue – FACIT-Fatigue

Wie auch bei anderen chronischen Nierenerkrankungen ist die Fatigue bei Patienten mit C3G eines der ersten und häufigsten Symptome sowie die Hauptursache für eine verminderte Lebensqualität (33). Zur Quantifizierung der Fatigue und deren Effekt auf das Ausüben von Alltagstätigkeiten bei chronischen Erkrankungen wurde der validierte „FACIT-Fatigue Functional Assessment of Chronic Illness Therapy“ Fragebogen verwendet. Hierbei schätzen die Patienten auf 13 Items den Schweregrad ihrer Fatigue bezogen auf die jeweils vergangenen sieben Tage auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr“ ein

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

Der FACIT-Fatigue Fragebogen erscheint dem G-BA prinzipiell als geeignet, das Symptom „Fatigue“ im Rahmen der geplanten Studie APPEAR-C3G zu erfassen (12).

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

Gesundheitszustand – EQ-5D-5L VAS

Der EQ-5D-5L ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur präferenzbasierten Erfassung des Gesundheitszustands (35, 36). Der EQ-5D-5L besteht aus fünf Einzeldomänen sowie einer visuellen Analogskala (EQ-5D-5L VAS), die den globalen Gesundheitszustand abfragt. Mit der VAS schätzen die Patienten selbst ihren momentanen Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des eigenen momentanen Gesundheitszustands, unabhängig von den Antworten auf den fünf Dimensionen des Fragebogens, und wird vom G-BA als patientenrelevant berücksichtigt (12).

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

Fatigue – PGI-S

Mit Hilfe des PGI-S (Patient Global Impression of Severity) Fragebogens können Patienten die Schwere ihrer Fatigue in den letzten sieben Tage auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0 = „keine Symptome“ bis 4 = „sehr schwere Symptome“ bewerten. Die Einschätzung der Patienten zum Schweregrad ihrer Symptomatik ist gemäß G-BA als patientenrelevant zu werten, die Erhebung mit dem PGI-S wird dabei als grundsätzlich geeignet eingeschätzt (12).

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

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zum PGI-S als Responderanalyse mit einem Cut-Off-Wert bei $\geq 15\%$ Verschlechterung dargestellt. Ergänzend wird eine Responderanalyse mit einem Cut-Off-Wert bei $\geq 15\%$ Verbesserung dargestellt. (Das $\geq 15\%$ -Kriterium entspricht hier einer Veränderung von ≥ 1 Punkt auf der PGI-S-Skala).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

SF-36

Der Short Form 36 (SF-36) ist ein Fragebogen zur Erfassung der krankheitsübergreifenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die von den Patienten selbst berichtet wird. Dieses Messinstrument wurde hinsichtlich interner Konsistenz und Reliabilität validiert (37) und in zahlreichen Studien eingesetzt. Es umfasst die Beurteilung der subjektiven körperlichen und psychischen Gesundheit mittels acht Domänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden, sowie zwei allgemeine Fragen), aus welchen sich zwei Summenscores (Physical Component Summary [PCS] und Mental Component Summary [MCS]) ergeben.

Als generischer Fragebogen gilt der SF-36 als Standardinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wird vom G-BA bevorzugt empfohlen (12).

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

Nebenwirkungen

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

Statistische Analyse

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

Stetige Endpunkte

Für stetige Endpunkte werden die folgenden Werte dargestellt:

- der nicht adjustierte Mittelwert (inklusive Standardabweichung) des betrachteten Endpunkts zu Baseline und zum entsprechenden Analysezeitpunkt
- die adjustierte mittlere Veränderung (inklusive Standardfehler) gegenüber Baseline zum entsprechenden Analysezeitpunkt, berechnet anhand eines linearen gemischten Modells

mit wiederholten Messungen (MMRM) bzw. bei einem Messzeitpunkt nach Baseline anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA)

- die adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen, das dazugehörige 95 %-KI und der p-Wert aus dem MMRM bzw. der ANCOVA
- Die Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

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

Binäre und kategoriale Endpunkte

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

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

Nebenwirkungen

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

- Odds Ratio (OR)
 - OR, 95 %-KI und p-Wert wurden basierend auf einem logistischen Regressionsmodell berechnet.

- Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD)
 - RR und RD sowie die zugehörigen Wald-95 %-KI und Wald-p-Werte wurden aus einer Vierfeldertafel berechnet.

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

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung für den Vergleich von Iptacopan mit Pegcetacoplan als zweckmäßige Vergleichstherapie liegt keine Evidenz vor.

Zudem wurde nur eine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan im Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie („Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“) im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Daher sind keine Meta-Analysen erforderlich.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

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

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

Nicht zutreffend

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend:

Subgruppenanalysen sind nur durchzuführen, wenn jede Subgruppe jeweils mindestens zehn Patienten umfasst. Dies ist für die vorliegende Subpopulation nicht gegeben, da die bewertungsrelevante Subpopulation nur 18 Patienten enthält (d. h. im Fall, dass eine Subgruppe ≥ 10 Patienten erfüllt, wäre die andere Subgruppe mit < 10 Patienten besetzt).

In der Gesamtstudie ergaben die Subgruppenanalysen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eines der analysierten Subgruppenmerkmale (siehe Tabellenband im Anhang).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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

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

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

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

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-5 bildet den Studienstatus zum 01. Oktober 2025 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

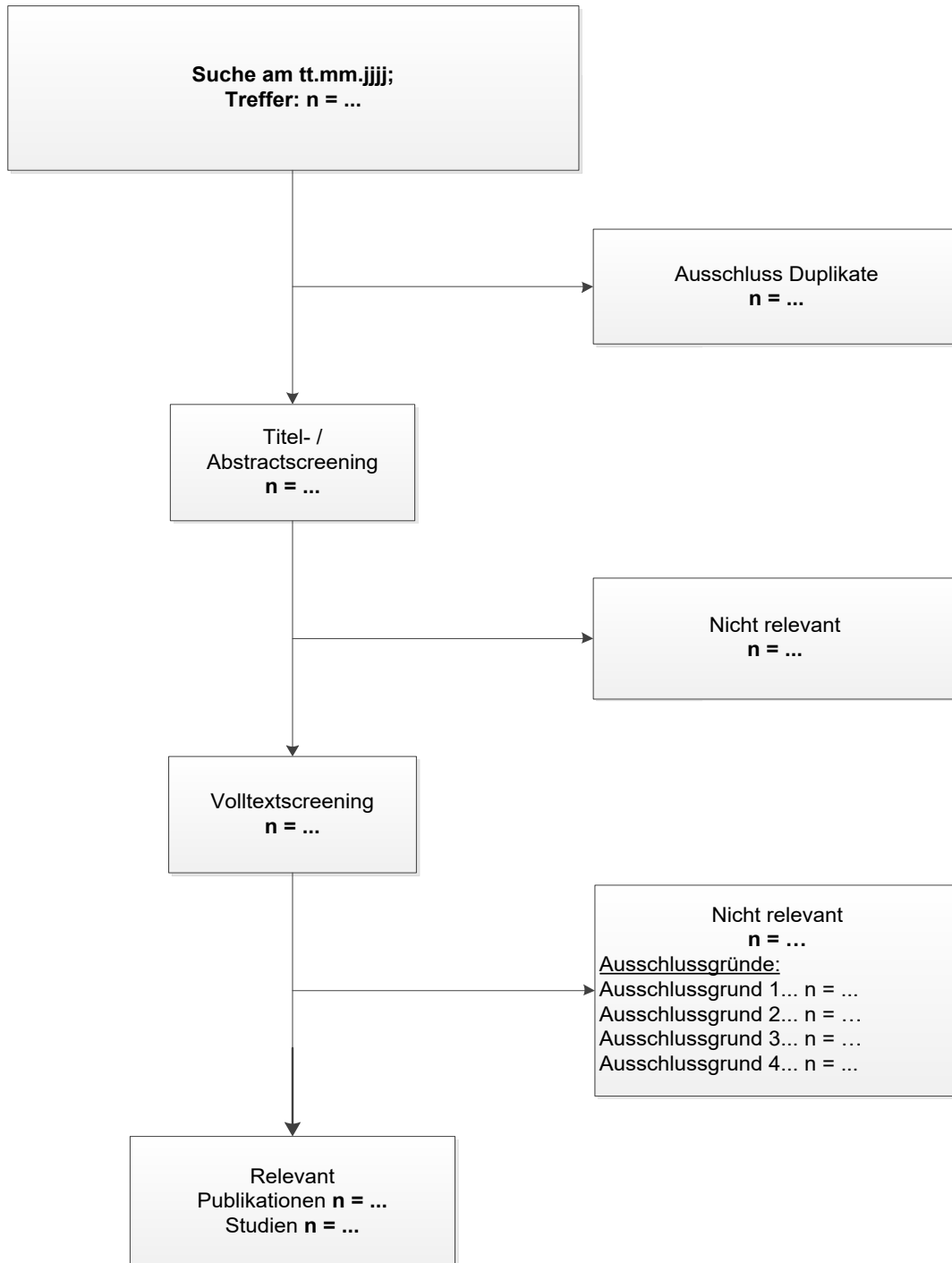
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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



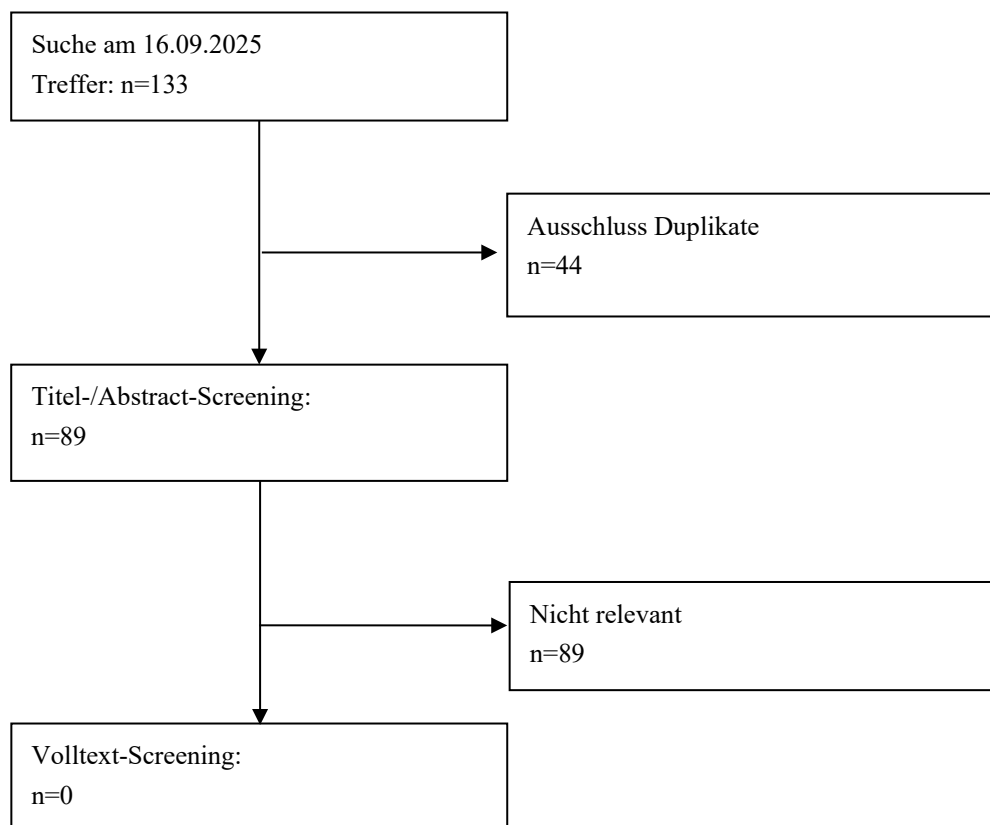


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
APPEAR-C3G ^b	Clinicaltrials.gov: NCT04817618 (38) EU-CTR: EudraCT 2020-004589-21 (39) CTIS: 2023-509331-83-00 (40) ICTRP (38-42)	ja	nein ^c	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Für einen Vergleich mit Pegcetacoplan, das von Novartis als die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird, liegt keine Evidenz zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Iptacopan bei Patienten mit C3G vor. Die Studie APPEAR-C3G bietet nur Evidenz für einen Vergleich von Iptacopan mit der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (MMF + KS).

c: Die Publikation der Studienergebnisse zur APPEAR-C3G von Kavanagh et al. wurde am 25. September 2025 online publiziert und damit zeitlich nach Durchführung der aktuellen bibliografischen Recherche (zuletzt aktualisiert am 16. September 2025).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 16. September 2025

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
APPEAR-C3G ^b	Dossier, Modul 4 C (Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1186) (5) Beschluss des G-BA ^c (43)	ja	nein ^d	ja
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>b: Für einen Vergleich mit Pegcetacoplan, das von Novartis als die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird, liegt keine Evidenz zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Iptacopan bei Patienten mit C3G vor. Die Studie APPEAR-C3G bietet nur Evidenz für einen Vergleich von Iptacopan mit der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (MMF + KS).</p> <p>c: Aufgrund der zeitlichen Überschneidung des Orphan-Verfahrens mit der erneuten vorliegenden Nutzenbewertung existiert keine Nutzenbewertung aus dem Orphan-Verfahren</p> <p>d: Die Publikation der Studienergebnisse zur APPEAR-C3G von Kavanagh et al. wurde am 25. September 2025 online publiziert und damit zeitlich nach Durchführung der aktuellen bibliografischen Recherche (zuletzt aktualisiert am 16. September 2025).</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 01. Oktober 2025

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
CLNP023B12301 APPEAR-C3G ^e	ja	ja	nein	ja (8, 32)	ja (38-42)	ja (44) ^f
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Für einen Vergleich mit Pegcetacoplan, das von Novartis als die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird, liegt keine Evidenz zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Iptacopan bei Patienten mit C3G vor. Die Studie APPEAR-C3G bietet nur Evidenz für einen Vergleich von Iptacopan mit der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (MMF + KS).</p> <p>f: Die Publikation der Studienergebnisse zur APPEAR-C3G von Kavanagh et al. wurde am 25. September 2025 online publiziert und damit zeitlich nach Durchführung der aktuellen bibliografischen Recherche (zuletzt aktualisiert am 16. September 2025). Deswegen ist diese Publikation nicht Bestandteil der Recherche, wird aber trotzdem aus Gründen der Vollständigkeit hier in der Tabelle und in der Referenzliste sowie den Referenzen in Modul 5 aufgeführt.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
APPEAR-C3G ^a	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche ^b und erwachsene Patienten mit C3- Glomerulopathie	Iptacopan (n = 38) Placebo (n = 36) Bewertungsrelevante Subpopulation^c Iptacopan sowie MMF in Kombination mit Kortikosteroiden als Begleitbehandlung (n = 9) Placebo sowie MMF in Kombination mit Kortikosteroiden als Begleitbehandlung (n = 9)	Run-in: bis zu 90 Tage Behandlung (doppelblind): 6 Monate Behandlung (offen): 6 Monate Weiterbehandlung in Extensionsstudie oder Sicherheits-Follow-Up über 30 Tage Cut-Off der primären Analysen der erwachsenen Patienten: 07 NOV 2023 ^d	Weltweit in 35 Studienzentren in 18 Ländern 07/2021 – 11/2023	Primärer Endpunkt: Proteinurie (UPCR); Sekundäre Endpunkte: Kombiniertes Nierenendpunkt, eGFR, glomeruläre Entzündung, FACIT-Fatigue, unerwünschte Ereignisse Explorative Endpunkte: Hämaturie, EQ-5D-5L VAS, PGI-S, SF-36
<p>a: Für einen Vergleich mit Pegcetacoplan, das von Novartis als die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird, liegt keine Evidenz zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Iptacopan bei Patienten mit C3G vor. Die Studie APPEAR-C3G bietet nur Evidenz für einen Vergleich von Iptacopan mit der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (MMF + KS).</p> <p>b: In dem für die Dossierbewertung relevanten Datenschnitt (sechs Monate randomisierte doppelblinde Behandlung) wurden ausschließlich Daten von erwachsenen Patienten analysiert.</p> <p>c: Im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse der für die Dossierbewertung relevanten Subpopulation berichtet. Die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation wurden dem G-BA bereits in einem früheren Bewertungsverfahren mit Modul 4 übermittelt (D-1186) und sind im Anhang des vorliegenden Dossiers ebenfalls enthalten (5-7).</p> <p>d: Der Studienbericht zur finalen Analyse nach weiteren sechs Monaten offener Behandlung ist diesem Dossier beigelegt (8).</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Während des gesamten Behandlungszeitraums sollten alle Patienten zusätzlich die maximale oder maximal verträgliche Tagesdosis eines RAS-Inhibitors erhalten (Angiotensin-konvertierendes-Enzym [ACE]-Inhibitor oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]). Der Einsatz von Kortikosteroiden bis zu einer Prednisonäquivalenzdosis $\leq 7,5$ mg pro Tag, Mycophenolsäure (außer für Patienten in Indien) und Natrium-Glucose-Linked-Transporter-2- [SGLT2-] Inhibitoren war in der Studie APPEAR-C3G als weitere Hintergrundmedikation erlaubt. Die Dosis der Hintergrundtherapie musste im Studienverlauf stabil bleiben. Eine komplette Auflistung der Begleitmedikation während der doppelblinden Behandlungsphase befindet sich im Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-4.2.

Für das vorliegende Dossier wurde eine Subpopulation der Studie APPEAR-C3G analysiert. In diese Subpopulation wurden alle Patienten eingeschlossen, die während der doppelblinden Behandlungsphase mit Glukokortikoiden (= Kortikosteroide, in den Ergebnistabellen mit KS abgekürzt) und selektiven Immunsuppressiva (MMF) behandelt wurden und somit die Vorgaben des G-BA an die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllen. Einen Überblick zur Herleitung der Subpopulation aus der Studienpopulation der Studie APPEAR-C3G gibt Tabelle 4-12.

Tabelle 4-12: Bewertungsrelevante Subpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen	
	Iptacopan (N = 38) n (%)	Placebo (N = 36) n (%)
Anteil an Patienten mit Begleitmedikation Glukokortikoide (systemisch) oder MMF während der doppelblinden Studienphase		
Glukokortikoide (systemisch)	11 (28,9)	13 (36,1)
MMF ^a	14 (36,8)	13 (36,1)
Glukokortikoide (systemisch) oder MMF	16 (42,1)	17 (47,2)
Glukokortikoide (systemisch) aber kein MMF	2 (5,3)	4 (11,1)
MMF aber keine Glukokortikoide (systemisch)	5 (13,2)	4 (11,1)
Glukokortikoide (systemisch) und MMF	9 (23,7)	9 (25,0)

a: Mycophenolsäure und Mycophenolat Natrium wurden ebenfalls aufgegriffen, da sie pharmakologisch vergleichbar sind.

Im Folgenden sind ausschließlich die Ergebnisse der Analyse der *bewertungsrelevanten Subpopulation* dargestellt. Die komplette Studienpopulation wurde bereits in einem früheren Bewertungsverfahren in Modul 4 an den G-BA übermittelt (Aktenzeichen D-1186). Die Behandlungsarme werden im Unterschied zum früheren Bewertungsverfahren als „Iptacopan + MMF+KS“ und „Placebo + MMF+KS“ benannt, um die Abgrenzung der bewertungsrelevanten Subpopulation durch die *Add-on*-Behandlung mit MMF und Kortikosteroiden (KS) im Vergleich zur Gesamtpopulation zu verdeutlichen.

Während der doppelblinden Behandlungsphase kam es bei einigen Patienten zu Änderungen der Begleitmedikation. Im Iptacopan-Arm waren fünf Patienten, im Vergleichsarm ein Patient von Anpassungen betroffen (siehe Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: Anpassung der Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (<i>bewertungsrelevante Subpopulation</i>)	Behandlungsgruppen	
<i>Anpassung der Begleitmedikation (FAS)</i>	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)
Anteil an Patienten mit mindestens einer Anpassung der Begleitmedikation während der doppelblinden Studienphase		
Gesamt	5 (55,6)	1 (11,1)
ACE-Inhibitor/ARB: ATC-Code C09 (C09A, B, C, D)	2 (22,2)	1 (11,1)
Selektive Immunsuppressiva: ATC-Code L04AA	1 (11,1)	1 (11,1)
Glukokortikoide (systemisch): ATC-Code H02AB	1 (11,1)	0
SGLT2-Inhibitoren: ATC-Code A10BK	1 (11,1)	1 (11,1)
Andere Medikation mit Auswirkung auf die Proteinurie	3 (3,33)	1 (11,1)
<p>ACE: Angiotensin-convertierendes Enzym (Angiotensin-Converting Enzyme); ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical; FAS: Full Analysis Set; SGLT2: Sodium-Glucose Linked Transporter 2 Wenn Jahr und Monat der Anpassung der Begleitmedikation vorlagen, aber der genaue Tag nicht bekannt war, wurde als Tag der letzte Tag des Monats oder der letzte Kontakttag herangezogen, je nachdem, was früher auftrat. „Anpassung der Begleitmedikation“ war definiert als jegliche mögliche Änderung der Medikation. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-1.4</p>		

Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (<i>bewertungsrelevante Subpopulation</i>)	Behandlungsgruppen	
<i>Disposition (FAS)</i>	Iptacopan + MMF+KS (N = 9)	Placebo + MMF+KS (N = 9)
Doppelblinde Behandlungsphase		
Doppelblinde Behandlungsphase abgeschlossen	8 (88,9)	9 (100,0)
Doppelblinde Behandlungsphase abgebrochen	1 (11,1)	0
Grund: Patientenentscheidung	1 (11,1)	0
Offene Behandlungsphase		
Offene Behandlungsphase abgeschlossen	6 (66,7)	6 (66,7)
Offene Behandlungsphase abgebrochen	0	0
Studie gesamt		
Studie läuft noch ^a	3 (33,3)	3 (33,3)
Studie abgeschlossen	6 (66,7)	6 (66,7)
Studie abgebrochen	0	0
<p>C3: Komplementfaktor C3; eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Charakteristikum; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); UPCr: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-1.5</p>		

Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation

In der Studie APPEAR-C3G brach ein Patient aus dem Iptacopan-Arm die Studienmedikation vorzeitig ab (Grund: Patientenentscheidung, siehe Tabelle 4-14). Im Detail wurde Iptacopan an Tag 111 der randomisierten Phase beendet und erst in der Open-Label Phase an Tag 184 wieder aufgenommen. Für den Patienten wurden keine weiteren Folgemedikationen dokumentiert.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (<i>bewertungsrelevante Subpopulation</i>)	Behandlungsgruppen	
<i>Demografie (FAS)</i>	Iptacopan + MMF+KS (N = 9)	Placebo + MMF+KS (N = 9)
Alter (Jahre)		
N	9	9
Mittelwert (SD)	27,2 (9,9)	27,3 (12,7)
Median	23,0	24,0
Spanne (Min – Max)	18 – 46	18 – 60
Altersgruppen, n (%)		
< Median	4 (44,4)	2 (22,2)
≥ Median	5 (55,6)	7 (77,8)
Geschlecht, n (%)		
männlich	8 (88,9)	5 (55,6)
weiblich	1 (11,1)	4 (44,4)
Abstammung, n (%)		
weiß	5 (55,6)	8 (88,9)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (11,1)	0
asiatisch	3 (33,3)	0
indigene Völker Amerikas	0	0
mehrere	0	1 (11,1)
unbekannt	0	0
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Hispanisch oder Latino	0	2 (22,2)
nicht Hispanisch oder Latino	8 (88,9)	7 (77,8)
keine Angabe	1 (11,1)	0
unbekannt	0	0
Region, n (%)		
Nordamerika	1 (11,1)	1 (11,1)
Europa	5 (55,6)	7 (77,8)
sonstige	3 (33,3)	1 (11,1)

APPEAR-C3G (<i>bewertungsrelevante Subpopulation</i>)	Behandlungsgruppen	
<i>Demografie (FAS)</i>	Iptacopan + MMF+KS (N = 9)	Placebo + MMF+KS (N = 9)
Größe (cm)		
N	9	9
Mittelwert (SD)	176,7 (7,5)	172,3 (12,8)
Median	174,0	179,5
Spanne (Min – Max)	169 – 188	151 – 186
Gewicht (kg)		
N	9	9
Mittelwert (SD)	71,4 (17,7)	64,5 (12,8)
Median	62,5	64,8
Spanne (Min – Max)	52 – 105	41 – 85
Body Mass Index (kg/m²)		
N	9	9
Mittelwert (SD)	22,9 (4,1)	21,6 (2,0)
Median	22,5	22,8
Spanne (Min – Max)	18 – 31	18 – 24
Pulsrate (bpm)		
N	9	9
Mittelwert (SD)	74,2 (9,9)	73,6 (15,4)
Median	74,0	69,0
Spanne (Min – Max)	60 – 92	53 – 95
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
N	9	9
Mittelwert (SD)	128,4 (10,4)	122,8 (8,9)
Median	128,0	124,0
Spanne (Min – Max)	116 – 149	110 – 140
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
N	9	9
Mittelwert (SD)	82,4 (8,0)	79,0 (6,0)
Median	82,0	79,0
Spanne (Min – Max)	71 – 96	71 – 90

APPEAR-C3G (<i>bewertungsrelevante Subpopulation</i>)	Behandlungsgruppen	
<i>Demografie (FAS)</i>	Iptacopan + MMF+KS (N = 9)	Placebo + MMF+KS (N = 9)
Baseline UPCR 24 h (g/g)		
N	9	9
Mittelwert (SD)	3,7 (3,3)	3,3 (2,4)
Median	2,1	2,5
Spanne (Min – Max)	1 – 9	1 – 9
Baseline UPCR 24 h (g/g), n (%)		
< 3 g/g	6 (66,7)	7 (77,8)
≥ 3 g/g	3 (33,3)	2 (22,2)
< 3,5 g/g	6 (66,7)	7 (77,8)
≥ 3,5 g/g	3 (33,3)	2 (22,2)
Baseline Gesamtprotein im Urin 24 h, n (%)		
< 3 g/Tag	4 (44,4)	4 (44,4)
≥ 3 g/Tag	5 (55,6)	5 (55,6)
Baseline eGFR (ml/min/1,73 m²)		
N	9	9
Mittelwert (SD)	89,1 (27,9)	95,8 (31,5)
Median	87,7	106,3
Spanne (Min – Max)	44 – 129	37 – 127
Baseline eGFR-Kategorie, n (%)		
< 60 ml/min/1,73 m ²	2 (22,2)	1 (11,1)
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	7 (77,8)	8 (88,9)
< 90 ml/min/1,73 m ²	5 (55,6)	4 (44,4)
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	4 (44,4)	5 (55,6)
Baseline C3 im Serum (mg/dl)		
N	9	9
Mittelwert (SD)	195,4 (111,7)	327,4 (199,1)
Median	186,0	354,0
Spanne (Min – Max)	50 – 363	60 – 621
Baseline C3, n (%)		
< 45 mg/dl	9 (100,0)	7 (77,8)
≥ 45 mg/dl	0	2 (22,2)
Vorbehandlung mit Kortikosteroiden und Mycophenolsäure bei Randomisierung, n (%)		
ja	9 (100,0)	9 (100,0)
nein	0	0
C3: Komplementfaktor C3; eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Charakteristikum; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-1.1		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation (Anamnese der C3G) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (<i>bewertungsrelevante Subpopulation</i>)	Behandlungsgruppen	
<i>Anamnese der C3G (FAS)</i>	Iptacopan + MMF+KS (N = 9)	Placebo + MMF+KS (N = 9)
Alter bei C3G-Diagnose (Jahre)		
N	9	9
Mittelwert (SD)	24,0 (9,6)	23,2 (13,3)
Median	21,0	20,0
Spanne (Min – Max)	13 – 42	12 – 57
Alter bei C3G-Diagnose, n (%)		
< 18 Jahre	3 (33,3)	3 (33,3)
≥ 18 Jahre	6 (66,7)	6 (66,7)
Zeit seit der ersten C3G-Diagnose (Jahre)		
N	9	9
Mittelwert (SD)	3,8 (3,3)	4,5 (4,0)
Median	1,5	4,0
Spanne (Min – Max)	1 – 9	1 – 14
Zeit seit der ersten C3G-Diagnose, n (%)		
< 2 Jahre	5 (55,6)	2 (22,2)
≥ 2 Jahre	4 (44,4)	7 (77,8)
C3G-Subtyp zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose, n (%)		
C3GN	6 (66,7)	8 (88,9)
DDD	2 (22,2)	1 (11,1)
gemischt C3GN/DDD	1 (11,1)	0
unbekannt	0	0
Hypertonie zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose, n (%)		
ja	7 (77,8)	3 (33,3)
nein	2 (22,2)	6 (66,7)
Klinisches Bild zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose, n (%)		
nephrotisches Syndrom	9 (100,0)	7 (77,8)
nephritisches Syndrom	0	0
isolierte nicht-nephrotische Proteinurie	0	2 (22,2)
isolierte mikroskopische Hämaturie	0	0
Serumkreatinin (µmol/L) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	5	9
Mittelwert (SD)	76,6 (13,4)	73,2 (18,8)
Median	76,7	82,0
Spanne (Min – Max)	61 – 97	41 – 95
eGFR (ml/min/1,73 m²) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	5	9
Mittelwert (SD)	119,5 (17,8)	114,6 (22,8)
Median	125,6	116,1
Spanne (Min – Max)	90 – 136	76 – 139

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen	
Anamnese der C3G (FAS)	Iptacopan + MMF+KS (N = 9)	Placebo + MMF+KS (N = 9)
UPCR (g/g) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	3	2
Mittelwert (SD)	3,3 (1,3)	5,6 (3,4)
Median	2,6	5,6
Spanne (Min – Max)	2 – 5	3 – 8
Komplementfaktor C3 (mg/L) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	4	9
Mittelwert (SD)	130,0 (23,9)	287,4 (259,7)
Median	132,0	200,0
Spanne (Min – Max)	100 – 156	40 – 906
Gesamtprotein im Urin (mg/Tag) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	2	3
Mittelwert (SD)	2.635,5 (798,3)	5.896,6 (4.169,5)
Median	2.635,5	6.193,0
Spanne (Min – Max)	2.071 – 3.200	1.587 – 9.910
Albumin im Urin (mg/Tag) zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose		
N	0	0
Komplement-Autoantikörper, n (%)		
C3Nef	2 (22,2)	4 (44,4)
Faktor-H-Antikörper	0	1 (11,1)
Faktor-B-Antikörper	0	0
sonstige	0	0
negativ	2 (22,2)	2 (22,2)
fehlender Wert	5 (55,6)	2 (22,2)
Komplementfaktor-Genvarianten		
C3	2 (22,2)	4 (44,4)
CFH	1 (11,1)	0
CFHR5	0	0
sonstige	0	1 (11,1)
negativ	2 (22,2)	1 (11,1)
fehlender Wert	4 (44,4)	3 (33,3)
C3: Komplementfaktor C3; C3G: C3-Glomerulopathie; C3GN: C3-Glomerulonephritis; C3Nef: C3 Nephritisfaktor; CFH: Komplementfaktor H; CFHR5: Komplementfaktor-H-verwandtes Protein 5; DDD: Dense Deposit Disease; eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Charakteristikum; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio		
Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-2.1		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

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

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

Das Studiendesign dieser für die Zulassung von Iptacopan in der vorliegenden Indikation konzipierten Studie sah einen sechsmonatigen doppelblinden, placebokontrollierten Zeitraum vor, um den potenziellen Nutzen von Iptacopan für die Verbesserung der Nierenfunktion und der Histopathologie im Vergleich zu Placebo zu bewerten. Die Reduktion der Proteinurie (UPCR) war als primäres Zielkriterium der Studie definiert worden. Vorläufige Studiendaten im Anwendungsgebiet deuteten darauf hin, dass die Behandlung mit Iptacopan innerhalb von Wochen dramatische positive Veränderungen an Komplement-Biomarkern herbeiführt und somit eine erhebliche, klinisch bedeutsame Verringerung der UPCR innerhalb der doppelblinden Behandlungsdauer bewirken kann (45).

Das vorgesehene Studiendesign ermöglichte es somit, Iptacopan über einen ausreichend langen Zeitraum zu verabreichen, um dessen Auswirkungen auf die Proteinurie (UPCR) im Vergleich zu Placebo zu bestimmen, und allen Studienteilnehmern die Möglichkeit zu geben, spätestens während der anschließenden sechsmonatigen offenen Iptacopan-Phase eine potenziell krankheitsmodifizierende Therapie zu erhalten (32). Im vorliegenden Modul 4 werden die Ergebnisse aus der randomisierten doppelblinden Behandlungsphase von einer Subpopulation der erwachsenen Kohorte zu Monat 6 dargestellt.

Insgesamt wurden 74 Patienten mit C3G in die Studie APPEAR-C3G eingeschlossen. Davon stammten 4 (5,4 %) Patienten aus deutschen Studienzentren. **In die bewertungsrelevante Subpopulation wurden 18 Patienten eingeschlossen.** Diese Subpopulation ist weitestgehend repräsentativ für die C3G-Population, die aufgrund ihrer hohen Proteinurie (> 1 g/g) ein Risiko für eine Krankheitsprogression hat. Der mittlere Ausgangswert der Proteinurie lag im nephrotischen Bereich (≥ 3 g/g), einem häufigen klinischen Phänotyp bei C3G, obwohl alle Patienten der bewertungsrelevanten Subpopulation eine immunsuppressive Therapie mit MMF und Kortikosteroiden erhielten. Die eGFR-Werte der Patienten betragen zu Baseline durchschnittlich etwa 90 ml/min/1,73 m² und lagen damit noch im unauffälligen Bereich. Während die Proteinurie ein klinisches Symptom ist und die aktuelle Schädigung der Niere abbildet, stellt die eGFR ein Maß für die vorhandene Reservefunktion der Niere dar.

In den patientenberichteten Endpunkten zeigt sich, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung von krankheitsassoziierten Symptomen wie z. B. Fatigue noch nicht stark betroffen waren. Als patientenberichtete Endpunkte wurden die Fragebögen FACIT-Fatigue, EQ-5D-5L VAS, SF-36 und PGI-S (in dieser Reihenfolge) von den Patienten ausgefüllt. Je nach Endpunkt erreichten knapp die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung

so hohe Werte auf den Skalen, dass es nicht möglich war, während der Studie noch eine weitere Verbesserung zu erzielen. Der Anteil der hiervor betroffenen Patienten ist in Tabelle 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-17: Kategorisierung der Baseline-Werte für patientenberichtete Endpunkte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen	
<i>Baseline-Werte PRO (FAS)</i>	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)
Anteil der Patienten		
FACIT-Fatigue		
Verbesserung nicht möglich ^a	3 (33,3)	4 (44,4)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	6 (66,7)	2 (22,2)
fehlender Baseline-Wert	0	3 (33,3)
EQ-5D-5L VAS		
Verbesserung nicht möglich ^a	3 (33,3)	4 (44,4)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	6 (66,7)	2 (22,2)
fehlender Baseline-Wert	0	3 (33,3)
PGI-S		
Verbesserung nicht möglich ^a	0	2 (22,2)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	9 (100,0)	4 (44,4)
fehlender Baseline-Wert	0	3 (33,3)
SF-36 PCS		
Verbesserung nicht möglich ^a	0	1 (1,1)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	9 (100,0)	5 (55,6)
fehlender Baseline-Wert	0	3 (33,3)
SF-36 MCS		
Verbesserung nicht möglich ^a	1 (11,1)	1 (11,1)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	8 (88,9)	5 (55,6)
fehlender Baseline-Wert	0	3 (33,3)
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcome); SF-36: Short Form 36; VAS: Visuelle Analogskala a: Der Wert im Score ist bei diesen Patienten bereits zu Baseline so hoch, dass eine relevante Verbesserung mit der geforderten MID von mindestens 15% der Skalenspannweite nicht erreicht werden kann (Deckeneffekt). Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-1.3		

In der Gesamtstudie bestand ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen (5):

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

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

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

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

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

In der Subpopulation, die für die Nutzenbewertung herangezogen wird, ist diese Ungleichverteilung weniger offensichtlich, was auch mit der geringen Fallzahl zusammenhängen könnte. Dennoch zeigen sich auch hier Ungleichgewichte hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung, sowie bei einigen anamnestischen Charakteristika (Komplementfaktor C3 und Gesamtprotein im Urin sowie Vorhandensein von Hypertonie zum Zeitpunkt der Diagnose). Eine Auswirkung auf die Ergebnisse kann somit auch in der bewertungsrelevanten Subpopulation nicht ausgeschlossen werden.

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie APPEAR-C3G wird auf Studienebene als hoch bewertet. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, die Studienbehandlung wurde für Patienten und Behandler vollständig verblindet durchgeführt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Jedoch liegen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor: Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit – und aufgrund der niedrigen Fallzahl in der bewertungsrelevanten Subpopulation – ist für die vorliegenden Analysen von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 Mortalität (Todesfälle) – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw.

validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität (Todesfälle)“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse zu Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Todesfällen jeglicher Ursache

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

In der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf.

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

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

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

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

4.3.1.3.2 Proteinurie – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Proteinurie“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	<p>Das Ausmaß der Proteinurie wird anhand des Verhältnisses der Protein- zur Kreatininkonzentration im Urin über 24 Stunden erfasst (Urin-Protein-Kreatinin-Ratio, UPCR, gemessen in g/g). Bei jeder Visite, bei der UPCR (24h) erhoben wurde, wurde der Mittelwert von zwei UPCR-24h-Werten, die aus zwei verschiedenen 24h-Urinsammlungen gewonnen wurden, als UPCR-24h-Wert für diese Visite für die Analyse verwendet. Lag nur ein Wert vor, wurde dieser für die Analyse verwendet. Höhere Werte entsprechen einer stärker ausgeprägten Proteinurie.</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse zu Monat 6 zu diesen Endpunkten jeweils pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u></p> <p>MMRM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der UPCR gegenüber Baseline (log-transformierte Mittelwerte zu den jeweiligen Visiten) <p>Binäre Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mindestens eine Stufe: <ul style="list-style-type: none"> ○ $\geq 3,5$ g/g zu $< 3,5$ g/g ○ $\geq 3,0$ g/g zu $< 3,0$ g/g ○ $\geq 1,0$ g/g zu $< 1,0$ g/g • Anteil der Patienten mit Verbesserung um mindestens eine Stufe (siehe oben) und gleichzeitiger Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Reduktion der UPCR um ≥ 50 % gegenüber Baseline

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Proteinurie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.2.1 Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR zu Monat 6

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich
<i>Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR zu Monat 6 (FAS)</i>	Iptacopan + MMF+KS (N = 9)	Placebo + MMF+KS (N = 9)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
N [*]	9	9	
Baseline Mittelwert (SD)	1,0 (0,8)	1,0 (0,5)	
N [*]	8	8	
Tag 90 Mittelwert (SD)	0,5 (1,3)	1,2 (0,6)	
Tag 90: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-0,6 (0,3)	0,2 (0,3)	-0,7 [-1,59; 0,14] 0,096

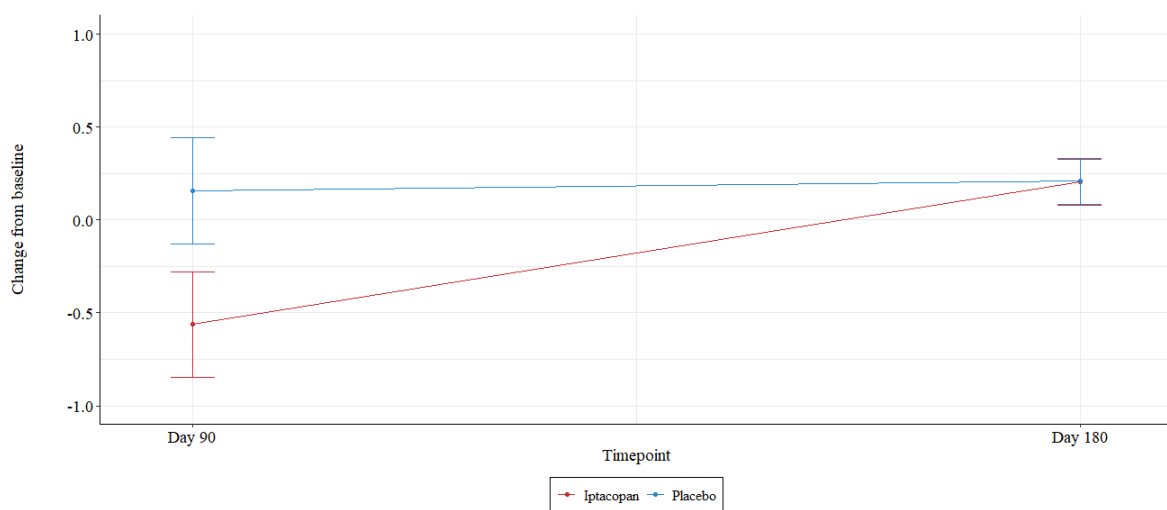
APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich
Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR zu Monat 6 (FAS)	Iptacopan + MMF+KS (N = 9)	Placebo + MMF+KS (N = 9)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
N'	9	9	
Tag 180 Mittelwert (SD)	1,2 (0,6)	1,2 (0,5)	
Tag 180: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	0,2 (0,1)	0,2 (0,1)	-0,0 [-0,38; 0,37] 0,979
N'	9	9	
Behandlungseffekt insgesamt: LS Mean (SE)	-0,2 (0,2)	0,2 (0,2)	-0,4 [-0,89; 0,16] 0,159

FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio

Bei den Mittelwerten zu den jeweiligen Visiten handelt es sich um log-transformierte Werte.

Das MMRM wurde mit Behandlungsgruppen, Zeitpunkt und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als festen Effekten, Behandlung und Zeitpunkt als Interaktionstermen und den Baseline-Werten als Kovariate berechnet.

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



Subjects with Data	
Iptacopan	8
Placebo	8

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

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

Die Analyse der Veränderung der UPCR über die Zeit zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.2.2 Proteinurie – binäre Analyse zu Monat 6

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Proteinurie – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Proteinurie – binäre Analyse zu Monat 6 (FAS)					
Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	3/9 (33,3)	1/9 (11,1)	4,00 [0,33; 48,66] 0,277	3,00 [0,38; 23,68] 0,297	0,22 [-0,15; 0,59] 0,239
Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g gegenüber Baseline	2/9 (22,2)	1/9 (11,1)	2,29 [0,17; 30,96] 0,534	2,00 [0,22; 18,33] 0,540	0,11 [-0,23; 0,45] 0,522
Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mind. eine Stufe	1/9 (11,1)	0/9 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Verbesserung der UPCR um mind. eine Stufe + Reduktion um ≥ 1 g/g ggü. Baseline	1/9 (11,1)	0/9 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mind. eine Stufe	0/9 (0,0)	0/9 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Reduktion der UPCR um ≥ 50 % gegenüber Baseline	0/9 (0,0)	0/9 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio

OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren.

RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet.

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

Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 2-1.2, 2-1.3, 2-1.4, 2-1.5, 2-1.6, 2-1.7

In der Studie APPEAR-C3G trat in der bewertungsrelevanten Subpopulation keine Verbesserung der UPCR um mindestens zwei Stufen oder um mindestens 50 % auf (siehe Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 2-1.6 und 2-1.7). Auch in den weiteren Operationalisierungen zur

Veränderung der UPCR zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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

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

4.3.1.3.3 Hämaturie – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts „Hämaturie“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	<p>Das Vorliegen einer Hämaturie wurde zentral mit Teststreifen erfasst. Falls der Test positiv ausfiel, wurde das Ausmaß der Hämaturie mikroskopisch quantifiziert. Eine höhere Menge an Erythrozyten im Blut entspricht einer stärker ausgeprägten Hämaturie.</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse zu Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u></p> <p>Binäre Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten ohne Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF)

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hämaturie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämaturie – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Hämaturie – binäre Analyse zu Monat 6 (FAS)					
keine Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF)	6/9 (66,7)	7/9 (77,8)	0,57 [0,07; 4,64] 0,601	0,86 [0,48; 1,53] 0,602	-0,11 [-0,52; 0,30] 0,596

FAS: Full Analysis Set; HPF: Hauptgesichtsfeld (high power field); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; rbc: Erythrozyten (red blood cells); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren.

RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet.

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

Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 2-5.1

Bei der Baseline-Erhebung wiesen zwei Patienten im Iptacopan-Arm und fünf Patienten im Vergleichsarm keine Hämaturie auf (Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-1.3). Zu Monat 6 waren im Vergleichsarm sieben Patienten ohne Hämaturie, unter Iptacopan stieg die Anzahl auf sechs Patienten an. Der Anteil der Patienten ohne Hämaturie zu Monat 6 unterschied sich somit nicht in statistisch signifikantem Ausmaß zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

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

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

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

4.3.1.3.4 eGFR – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts „Nierenfunktion“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	<p>Die eGFR wurde mit der CKD-EPI-Formel berechnet. Der Mittelwert der beiden eGFR-Werte bei den Visiten an Tag -15 und Tag 1 wurde in der Analyse als Baseline-Wert verwendet. Falls nur einer der beiden Werte verfügbar war, wurde dieser Wert in der Analyse als Baseline-Wert verwendet. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Filtration.</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse zu Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u></p> <p>Binäre Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit ≤ 15 % Reduktion der eGFR gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit ≤ 10 % Reduktion der eGFR gegenüber Baseline

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „eGFR“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „eGFR – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % gegenüber Baseline	6/9 (66,7)	8/9 (88,9)	0,25 [0,02; 3,04] 0,277	0,75 [0,45; 1,26] 0,275	-0,22 [-0,59; 0,15] 0,239
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % gegenüber Baseline	5/9 (55,6)	7/9 (77,8)	0,36 [0,05; 2,77] 0,325	0,71 [0,36; 1,41] 0,333	-0,22 [-0,65; 0,20] 0,303

eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren.

RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet.

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

Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 2-3.1, 2-3.2

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

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

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

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

4.3.1.3.5 Kombiniertes Nierenendpunkt – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Kombiniertes Nierenendpunkt“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	<p>Der kombinierte Nierenendpunkt erfasst diejenigen Patienten mit einer Responderanalyse, die bei stabiler oder verbesserter eGFR (Reduktion um höchstens 15 % bzw. 10 %) gleichzeitig eine Verbesserung in der UPCR (50 %ige Reduktion der UPCR) aufweisen.</p> <p>Das geometrische Mittel zweier UPCR-24h-Werte, die aus zwei verschiedenen 24-Stunden-Urinsammlungen bei jeder Visite (Baseline und Monat 6) gewonnen wurden, wurde als UPCR-24h-Messung verwendet.</p> <p>Die eGFR wurde mit der CKD-EPI-Formel berechnet. Der Mittelwert der beiden eGFR-Werte bei den Visiten an Tag -15 und Tag 1 wurde in der Analyse als Baseline-Wert verwendet. Falls nur einer der beiden Werte verfügbar war, wurde dieser Wert in der Analyse als Baseline-Wert verwendet. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Filtration.</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse zu Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u></p> <p>Binäre Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit ≤ 15 % Reduktion der eGFR und ≥ 50 % Reduktion der UPCR gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit ≤ 10 % Reduktion der eGFR und ≥ 50 % Reduktion der UPCR gegenüber Baseline

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kombinierter Nierenendpunkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

In der Studie APPEAR-C3G gab es in der bewertungsrelevanten Subpopulation keine Patienten, die den kombinierten Endpunkt im Sinne einer Responderanalyse erreichten: Weder das Kriterium „ $\leq 15\%$ Reduktion der eGFR und $\geq 50\%$ Reduktion der UPCR gegenüber Baseline“ noch das Kriterium „ $\leq 10\%$ Reduktion der eGFR und $\geq 50\%$ Reduktion der UPCR gegenüber Baseline“ wurde von Patienten der Subpopulation erfüllt.

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

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

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

4.3.1.3.6 Glomeruläre Entzündung – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts „Glomeruläre Entzündung“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	<p>Um die Progression der C3G zu untersuchen, wurden Nierenbiopsien histopathologisch untersucht, die an Tag -45, Tag 180 und Tag 360 (optional) der Studie entnommen wurden. Für die Krankheitsaktivität wurden die folgenden sieben Parameter jeweils mit 0 bis 3 Punkten bewertet: mesangiale Hyperzellularität, endokapilläre Proliferation, Morphologie der membranproliferativen Glomerulonephritis, Leukozyteninfiltration, Sichelbildung, fibrinoide Nekrose und interstitielle Entzündung.</p> <p>Der daraus resultierende histologische Gesamtaktivitätswert kann folglich Ausprägungen zwischen 0 und 21 annehmen. Höhere Werte entsprechen einer stärker ausgeprägten glomerulären Entzündung (0 = keine Entzündung bis 21 = starke Entzündung).</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse zu Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u></p> <p>ANCOVA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im histologischen Gesamtaktivitätswert gegenüber Baseline

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung – Veränderung ab Baseline im Gesamtaktivitätswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich
Veränderung ab Baseline im Gesamtaktivitätswert zu Monat 6 (FAS)	Iptacopan + MF+KS (N = 9)	Placebo + MMF+KS (N = 9)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
N'	9	9	
Baseline Mittelwert (SD)	10,2 (2,1)	9,8 (1,9)	
N'	8	9	
Tag 180 Mittelwert (SD)	8,9 (1,6)	8,0 (2,2)	
Tag 180: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-1,2 (0,7)	-1,9 (0,6)	0,7 [-1,26; 2,63] 0,464

FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)

Die ANCOVA wurde mit Behandlungsgruppen und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/MMF (inkl. Mycophenolsäure und Mycophenolat Natrium) an Randomisierung (ja/nein) als feste Effekte und den Baseline-Werten als Kovariate berechnet

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

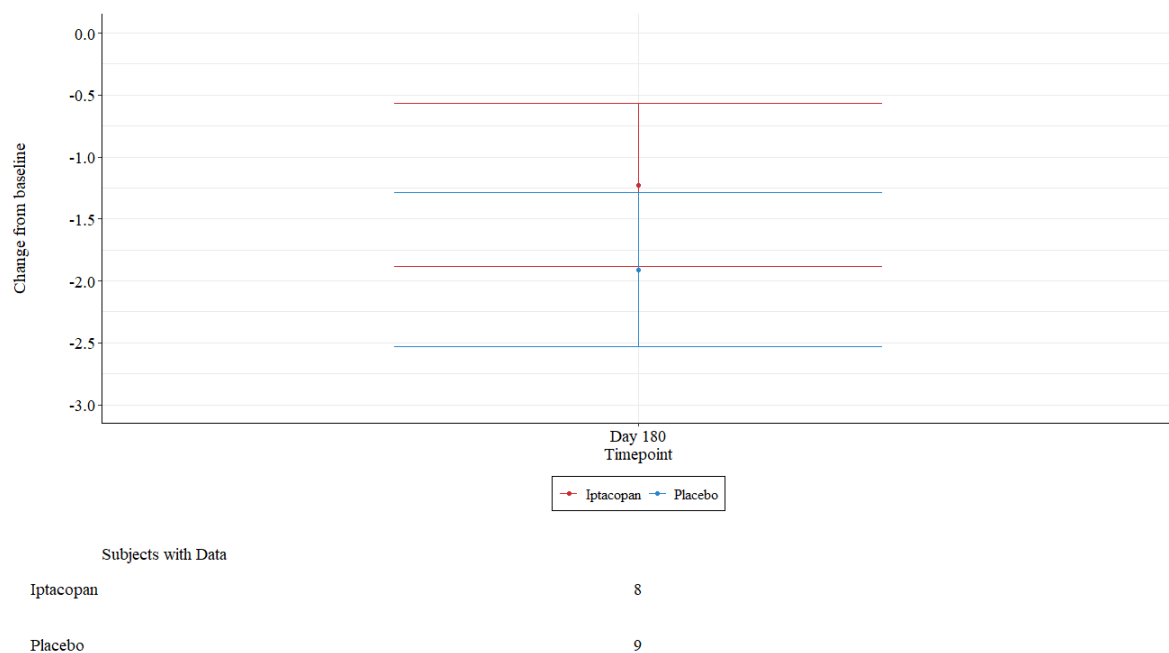


Abbildung 3: Zeitverlauf für den Endpunkt „Glomeruläre Entzündung – Veränderung ab Baseline im histologischen Gesamtaktivitätswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

4.3.1.3.7 Fatigue (FACIT-Fatigue) – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Fatigue (FACIT-Fatigue)“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	<p>Das Ausmaß der Fatigue und die dadurch bedingte Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen wurde mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen (Version 4) erhoben. Das Instrument besteht aus 13 Items, über die die Patienten ihre Beschwerden bezogen auf die vergangenen sieben Tage selbst berichten. Die einzelnen Items werden dabei auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr). Durch Berechnung der Mittelwerte der vorhandenen Antworten und Multiplikation mit 13 wird der FACIT-Fatigue-Score berechnet. Dieser kann demnach Werte zwischen 0 und 52 annehmen, wobei höhere Werte geringere Beschwerden anzeigen.</p> <p>Das Symptom „Fatigue“ wurde mit zwei Fragebögen erhoben: mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen und dem PGI-S. Der FACIT-Fatigue wurde jeweils vor dem PGI-S ausgefüllt. In der Studie APPEAR-C3G war die Reihenfolge der Fragebögen vorgegeben, und die Patienten durften weder davon abweichen noch Fragebögen überspringen.</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse zu Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u></p> <p>Binäre Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte zu Monat 6 gegenüber Baseline • <i>Ergänzend: Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte zu Monat 6 gegenüber Baseline</i> <p>MMRM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Anhang zu Modul 4 enthalten: Veränderung gegenüber Baseline (log-transformierte Mittelwerte zu den jeweiligen Visiten)

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.7.1 Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen			
	FACIT-Fatigue (FAS)	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	Gesamt (N = 18) n (%)
Baseline		9 (100,0)	6 (66,7)	15 (83,3)
Tag 14		8 (88,9)	9 (100,0)	17 (94,4)
Tag 30		8 (88,9)	9 (100,0)	17 (94,4)
Tag 90		8 (88,9)	7 (77,8)	15 (83,3)
Tag 180		9 (100,0)	9 (100,0)	18 (100,0)

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen			
	FACIT-Fatigue (FAS)	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	Gesamt (N = 18) n (%)
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit gültigem Wert Die Rücklaufquote ist der Anteil an Patienten mit verfügbaren Daten bei der jeweiligen Visite bezogen auf die gesamte Studienpopulation. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-3.1				

4.3.1.3.7.2 Fatigue (FACIT-Fatigue) – binäre Analyse zu Monat 6

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue) – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
FACIT-Fatigue – binäre Analyse zu Monat 6 (FAS)					
Hauptanalyse					
FACIT: Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline	1/9 (1,11)	0/6 (0,0)	2,29 [0,08; 66,02] 0,628	2,10 [0,10; 44,40] 0,634	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren. RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 3-1.3					

Das Behandlungsziel der Studie bestand darin, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verschlechterung im FACIT-Fatigue-Fragebogen zu Monat 6 unterschied sich nicht in statistisch signifikantem Ausmaß zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Auch bezüglich der ergänzend dargestellten relevanten Verbesserung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, da sich kein Patient der bewertungsrelevanten Subpopulation um mindestens 7,8 Punkte gegenüber Baseline verbessern konnte (siehe Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 3-1.2, ergänzende Analyse)

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

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

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

4.3.1.3.8 Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	<p>Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde mit dem Fragebogen EQ-5D erhoben. Bei der VAS (Skalenspannweite 0 = 100) zeigt eine Zunahme der Werte eine Verbesserung des Gesundheitszustands an.</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse zu Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u></p> <p>Binäre Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zu Monat 6 gegenüber Baseline • <i>Ergänzend: Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Monat 6 gegenüber Baseline</i> <p>MMRM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Anhang zu Modul 4 enthalten: Veränderung gegenüber Baseline (log-transformierte Mittelwerte zu den jeweiligen Visiten)

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.8.1 Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen			
	EQ-5D-5L VAS (FAS)	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	Gesamt (N = 18) n (%)
Baseline		9 (100,0)	6 (66,7)	15 (83,3)
Tag 14		8 (88,9)	9 (100,0)	17 (94,4)
Tag 30		8 (88,9)	9 (100,0)	17 (94,4)
Tag 90		8 (88,9)	7 (77,8)	15 (83,3)
Tag 180		9 (100,0)	9 (100,0)	18 (100,0)

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		
	EQ-5D-5L VAS (FAS)	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)
EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit gültigem Wert; VAS: Visuelle Analogskala Die Rücklaufquote ist der Anteil an Patienten mit verfügbaren Daten bei der jeweiligen Visite bezogen auf die gesamte Studienpopulation. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-3.2			

4.3.1.3.8.2 Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – binäre Analyse zu Monat 6

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	EQ-5D-5L VAS – binäre Analyse zu Monat 6 (FAS)	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Hauptanalyse					
EQ-5D-5L VAS: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline	2/9 (22,2)	0/6 (0,0)	4,33 [0,17; 107,69] 0,371	3,50 [0,20; 62,27] 0,394	0,22 [-0,05; 0,49] 0,109
EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren. RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet. Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 3-2.3					

Das Behandlungsziel der Studie bestand darin, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verschlechterung in der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L zu Monat 6 unterschied sich nicht in statistisch signifikantem Ausmaß zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Auch bezüglich der ergänzend dargestellten relevanten Verbesserung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, da sich kein Patient der bewertungsrelevanten Subpopulation um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline verbessern konnte (siehe Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 3-2.2, ergänzende Analyse)

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

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

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

4.3.1.3.9 Fatigue (PGI-S) – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Fatigue (PGI-S)“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	<p>Mit dem PGI-S wurde der Schweregrad der Fatigue während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) erfasst. Ein höherer PGI-S-Wert entspricht somit einer stärker ausgeprägten Symptomatik.</p> <p>Das Symptom „Fatigue“ wurde mittels zweier Fragebögen erhoben: mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen und dem PGI-S. Der FACIT-Fatigue wurde jeweils vor dem PGI-S ausgefüllt. In der Studie APPEAR-C3G war die Reihenfolge der Fragebögen vorgegeben, und die Patienten durften weder davon abweichen noch Fragebögen überspringen.</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse zu Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u></p> <p>Binäre Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Verschlechterung um ≥ 1 Punkt zu Monat 6 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten ohne Verschlechterung um ≥ 1 Punkt zu Monat 6 gegenüber Baseline • <i>Ergänzend: Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 1 Punkt zu Monat 6 gegenüber Baseline</i> <p>MMRM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Anhang zu Modul 4 enthalten: Veränderung gegenüber Baseline (log-transformierte Mittelwerte zu den jeweiligen Visiten)

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue (PGI-S)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.9.1 Rücklaufquoten für den Fragebogen PGI-S

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für den Fragebogen PGI-S

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	Gesamt (N = 18) n (%)
PGI-S (FAS)			
Baseline	9 (100,0)	6 (66,7)	15 (83,3)
Tag 14	8 (88,9)	9 (100,0)	17 (94,4)
Tag 30	8 (88,9)	9 (100,0)	17 (94,4)

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen			
	PGI-S (FAS)	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	Gesamt (N = 18) n (%)
Tag 90		8 (88,9)	7 (77,8)	15 (83,3)
Tag 180		9 (100,0)	9 (100,0)	18 (100,0)

FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit gültigem Wert; PGI-S: Patient Global Impression of Severity

Die Rücklaufquote ist der Anteil an Patienten mit verfügbaren Daten bei der jeweiligen Visite bezogen auf die gesamte Studienpopulation.

Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 1-3.5

4.3.1.3.9.2 Fatigue (PGI-S) – binäre Analyse zu Monat 6

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue (PGI-S) – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	PGI-S – binäre Analyse zu Monat 6 (FAS)	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Hauptanalyse						
PGI-S: Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	1/9 (11,1)	0/6 (0,0)	2,29 [0,08; 66,02] 0,628	2,10 [0,10; 44,40] 0,634	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289	
PGI-S: Keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	8/9 (88,9)	6/6 (100,0)	0,44 [0,02; 12,54] 0,628	0,92 [0,66; 1,28] 0,601	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289	
Ergänzende Analyse						
PGI-S: Verbesserung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	2/9 (22,2)	1/6 (16,7)	1,43 [0,10; 20,44] 0,793	1,33 [0,15; 11,64] 0,795	0,06 [-0,35; 0,46] 0,787	

FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren.

RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet.

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

Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 3-5.2, 3-5.3, 3-5.4

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

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

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

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

4.3.1.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	<p>Der SF-36 ist eines der international gebräuchlichsten generischen Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien.</p> <p>Mit 36 Fragen, die sich auf den Zeitraum der letzten Woche beziehen, werden 8 Dimensionen von Gesundheit abgebildet: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und mentale Gesundheit. Eine Zunahme der Skalenwerte spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.</p> <p>Man kann zwei Summenscores für die mentalen (MCS) und körperlichen (PCS) Komponenten des SF-36 berechnen. Die 8 Dimensionen des SF-36 fließen mit unterschiedlicher Gewichtung in den PCS- bzw. MCS-Score ein. Der SF-36 kann zusätzlich zu der Veränderung der Scores auch im Sinne einer patientenrelevanten Responderanalyse ausgewertet werden.</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse zu Monat 6 zu diesem Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u></p> <p>Binäre Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCS: Anteil der Patienten mit Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte zu Monat 6 gegenüber Baseline • MCS: Anteil der Patienten mit Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte zu Monat 6 gegenüber Baseline • <i>Ergänzend: PCS: Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte zu Monat 6 gegenüber Baseline</i> • <i>Ergänzend: MCS: Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte zu Monat 6 gegenüber Baseline</i> <p>MMRM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Anhang zu Modul 4 enthalten: Veränderung gegenüber Baseline (log-transformierte Mittelwerte zu den jeweiligen Visiten)

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.10.1 Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	Gesamt (N = 18) n (%)
SF-36 (FAS)			
PCS			
Baseline	9 (100,0)	6 (66,7)	15 (83,3)
Tag 14	8 (88,9)	9 (100,0)	17 (94,4)
Tag 30	8 (88,9)	9 (100,0)	17 (94,4)
Tag 90	8 (88,9)	7 (77,8)	15 (83,3)
Tag 180	8 (88,9)	9 (100,0)	17 (94,4)

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	Gesamt (N = 18) n (%)
SF-36 (FAS)			
MCS			
Baseline	9 (100,0)	6 (66,7)	15 (83,3)
Tag 14	8 (88,9)	9 (100,0)	17 (94,4)
Tag 30	8 (88,9)	9 (100,0)	17 (94,4)
Tag 90	8 (88,9)	7 (77,8)	15 (83,3)
Tag 180	8 (88,9)	9 (100,0)	17 (94,4)

FAS: Full Analysis Set; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36
Die Rücklaufquote ist der Anteil an Patienten mit verfügbaren Daten bei der jeweiligen Visite bezogen auf die gesamte Studienpopulation.
Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 1-3.3, 1-3.4

4.3.1.3.10.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – binäre Analyse zu Monat 6

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SF-36 – binäre Analyse zu Monat 6 (FAS)					
MCS					
Hauptanalyse					
Verschlechterung um ≥ 9,6 Punkte gegenüber Baseline	2/9 (22,2)	1/6 (16,7)	1,43 [0,10; 20,44] 0,793	1,33 [0,15; 11,64] 0,795	0,06 [-0,35; 0,46] 0,787
Ergänzende Analyse					
Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte gegenüber Baseline	1/9 (11,1)	1/6 (16,7)	0,63 [0,03; 12,41] 0,758	0,67 [0,05; 8,73] 0,757	-0,06 [-0,42; 0,31] 0,764

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n/N* (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<i>SF-36 – binäre Analyse zu Monat 6 (FAS)</i>					
<p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl der Patienten gesamt; N*: Anzahl der Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36</p> <p>OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren.</p> <p>RR, RD und zugehörige 95 %-KI wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlungsgruppe und Vorbehandlung mit Kortikosteroiden/Mycophenolsäure an Randomisierung (ja/nein) als Faktoren berechnet.</p> <p>Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 3-4.2, 3-4.3</p>					

Das Behandlungsziel der Studie bestand darin, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verschlechterung zu Monat 6 unterschied sich für die MCS-Skala des SF-36 nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Auch bezüglich der ergänzend dargestellten relevanten Verbesserung zeigte sich für die MCS-Skala kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Auf der PCS-Skala konnte für keinen Patienten der bewertungsrelevanten Subpopulation eine relevante Verschlechterung oder eine relevante Verbesserung mit den angewandten Cut-Off-Werten gezeigt werden (siehe Anhang zu Modul 4 C, Tabellen 3-3.3 [Hauptanalyse] und 3-3.2 [ergänzende Analyse]).

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

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

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

4.3.1.3.11 Nebenwirkungen (UE) – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Nebenwirkungen (UE)“

Studie	Operationalisierung
APPEAR-C3G	<p>Die Untersuchungen zu Nebenwirkungen bestanden aus dem Erfassen aller UE und aller SUE sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite vom Arzt durch nicht-direktive Befragung des Patienten ermittelt. Zudem konnten (S)UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. Im Prüfplan waren Kriterien für klinisch bemerkenswerte abnormale Werte definiert. (S)UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse zu Monat 6 für diesen Endpunkt pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • die Inzidenz der Gesamtraten von UE, SUE, schweren UE (Schweregrad ≤ 3), Studienabbrüchen aufgrund von UE • die Inzidenz von UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe liegt • die Inzidenz von SUE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe liegt • die Inzidenz von schweren UE (Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe liegt • die Inzidenz von UE, die zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT (deskriptiv)^a
a: In der Studie APPEAR-C3G traten keine UE, die zum Studienabbruch führten, auf.	

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.11.1 Gesamtraten UE – binäre Analyse zu Monat 6

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

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Jegliche UE	9 (100,0)	8 (88,9)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	1,12 [0,83; 1,50] 0,462	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Jegliche SUE	1 (11,1)	1 (11,1)	1,00 [0,05; 18,91] 1,000	1,00 [0,07; 13,64] 1,000	0,00 [-0,29; 0,29] 1,000
Jegliche schwere UE	1 (11,1)	1 (11,1)	1,00 [0,05; 18,91] 1,000	1,00 [0,07; 13,64] 1,000	0,00 [-0,29; 0,29] 1,000
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;

OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor.

RR und RD wurden aus einer Vierfeldertafel berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).

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

Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 4-1

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

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

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

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

4.3.1.3.11.2 UE nach SOC und PT – binäre Analyse zu Monat 6

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE nach SOC und PT – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (44,4)	0 (0,0)	15,55 [0,70; 346,72] 0,083	9,00 [0,55; 146,11] 0,122	0,44 [0,12; 0,77] 0,007
Anämie	2 (22,2)	0 (0,0)	6,33 [0,26; 152,86] 0,256	5,00 [0,27; 91,52] 0,278	0,22 [-0,05; 0,49] 0,109
Eosinophilie	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Neutropenie	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Vertigo	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Hyperthyreose	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (11,1)	5 (55,6)	0,10 [0,01; 1,17] 0,067	0,20 [0,03; 1,39] 0,104	-0,44 [-0,83; -0,06] 0,023
Übelkeit	1 (11,1)	2 (22,2)	0,44 [0,03; 5,93] 0,534	0,50 [0,05; 4,58] 0,540	-0,11 [-0,45; 0,23] 0,522
Aszites	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Häufige Darmentleerungen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Hämorrhoiden	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Brustkorbbeschwerden	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (44,4)	4 (44,4)	1,00 [0,16; 6,42] 1,000	1,00 [0,36; 2,81] 1,000	0,00 [-0,46; 0,46] 1,000
COVID-19	1 (11,1)	1 (11,1)	1,00 [0,05; 18,91] 1,000	1,00 [0,07; 13,64] 1,000	0,00 [-0,29; 0,29] 1,000
Grippe	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Nasopharyngitis	1 (11,1)	1 (11,1)	1,00 [0,05; 18,91] 1,000	1,00 [0,07; 13,64] 1,000	0,00 [-0,29; 0,29] 1,000
Otitis media	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Infektion der oberen Atemwege	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Virusinfektion	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Bronchitis	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Pharyngitis	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Rhinitis	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289

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

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Schmerzen während eines Eingriffes	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Untersuchungen	2 (22,2)	1 (11,1)	2,29 [0,17; 30,96] 0,534	2,00 [0,22; 18,33] 0,540	0,11 [-0,23; 0,45] 0,522
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Kreatinin im Blut erhöht	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Eosinophilenzahl erhöht	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Thyreotropin im Blut erhöht	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Lipase erhöht	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Hypoferritinämie	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Rückenschmerzen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Erkrankungen des Nervensystems	1 (11,1)	1 (11,1)	1,00 [0,05; 18,91] 1,000	1,00 [0,07; 13,64] 1,000	0,00 [-0,29; 0,29] 1,000

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Kopfschmerzen	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Schwindelgefühl	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Schlaflosigkeit	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Akute Nierenschädigung	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (11,1)	1 (11,1)	1,00 [0,05; 18,91] 1,000	1,00 [0,07; 13,64] 1,000	0,00 [-0,29; 0,29] 1,000
Husten	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (11,1)	1 (11,1)	1,00 [0,05; 18,91] 1,000	1,00 [0,07; 13,64] 1,000	0,00 [-0,29; 0,29] 1,000
Rosazea	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAF: Safety Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA

OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor.

RR und RD wurden aus einer Vierfeldertafel berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).

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

Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 4-2

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

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

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

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

4.3.1.3.11.3 SUE nach SOC und PT – binäre Analyse zu Monat 6

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – SUE nach SOC und PT – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>SUE nach SOC und PT – binäre Analyse zu Monat 6 (SAF)</i>	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Aszites	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Brustkorbbeschwerden	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Akute Nierenschädigung	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
SUE nach SOC und PT – binäre Analyse zu Monat 6 (SAF)	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAF: Safety Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor. RR und RD wurden aus einer Vierfeldertafel berechnet (mit Wald-KI und p-Wert). Bei null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm in einem Stratum wurde pro Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen im jeweiligen Stratum hinzugefügt, um die OR/RR zu schätzen. Bei null Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wurde kein Vergleich durchgeführt. Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 4-3					

Bezüglich der absoluten und relativen Häufigkeiten der in der Studie aufgetretenen SUE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen: Es war jeweils ein Patient pro Behandlungsgruppe von SUE betroffen, wobei der Patient im Vergleichsarm insgesamt zwei SUE aufwies (siehe Tabelle 4-57).

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

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

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

4.3.1.3.11.4 Schwere UE nach SOC und PT – binäre Analyse zu Monat 6

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Schwere UE nach SOC und PT – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G (bewertungsrelevante Subpopulation)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>Schwere UE nach SOC und PT – binäre Analyse zu Monat 6 (SAF)</i>	Iptacopan + MMF+KS (N = 9) n (%)	Placebo + MMF+KS (N = 9) n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Aszites	0 (0,0)	1 (11,1)	0,30 [0,01; 8,35] 0,477	0,33 [0,02; 7,24] 0,484	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,289
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
Brustkorbbeschwerden	1 (11,1)	0 (0,0)	3,35 [0,12; 93,83] 0,477	3,00 [0,14; 65,16] 0,484	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAF: Safety Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA

OR und zugehöriges 95 %-KI stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor.

RR und RD wurden aus einer Vierfeldertafel berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).

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

Quelle: Anhang zu Modul 4 C, Tabelle 4-3

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

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

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

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

4.3.1.3.12 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

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

Tabelle 4 -59 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-60 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-60: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere

unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Studie APPEAR-C3G (CLNP023B12301):

- Studienberichte (8, 32)
- Studienregistereinträge (38-42)
- Publikation (44)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

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

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

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

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

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für dieses Dossier wird in erster Linie davon ausgegangen, dass Pegcetacoplan die neue zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan im Anwendungsgebiet C3G darstellt. Aktuell existiert keine Evidenz für einen randomisierten kontrollierten Vergleich mit Pegcetacoplan als Komparator im vorliegenden Anwendungsgebiet. Falls der G-BA nicht mit dieser Einschätzung übereinstimmt, wird trotzdem die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ in diesem Dossier dargestellt und der medizinische Zusatznutzen von Iptacopan anhand der Evidenz der randomisierten kontrollierten Studie APPEAR-C3G bewertet. Ausschließlich die Behandlungsdaten der erwachsenen Studienteilnehmer, die eine supportive Therapie mit MMF und Kortikosteroiden erhielten (bewertungsrelevante Subpopulation), liegen der Bewertung zugrunde.

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

Das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund der Ungleichgewichte bei einigen Baseline-Werten zwischen den Behandlungsgruppen sowie der geringen Fallzahlen in beiden Behandlungsgruppen sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pegcetacoplan liegt keine Evidenz zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Iptacopan bei Patienten mit C3G vor.

Falls der G-BA abweichend von der Einschätzung des pU die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ zur Bewertung heranzieht, wird der medizinische Zusatznutzen von Iptacopan anhand der Evidenz der randomisierten kontrollierten Studie APPEAR-C3G bewertet. Aufgrund der Evidenzstufe 1b bei gleichzeitig hohem Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse als Anhaltspunkt einzustufen.

Insgesamt wurden 74 Patienten mit C3G in die Studie APPEAR-C3G eingeschlossen. Davon stammten 4 (5,4 %) Patienten aus deutschen Studienzentren. **In die bewertungsrelevante Subpopulation wurden 18 Patienten eingeschlossen.** Diese Subpopulation ist weitestgehend repräsentativ für die C3G-Population, die aufgrund ihrer hohen Proteinurie (> 1 g/g) ein Risiko für eine Krankheitsprogression hat. Der mittlere Ausgangswert der Proteinurie lag im

nephrotischen Bereich (≥ 3 g/g), einem häufigen klinischen Phänotyp bei C3G, obwohl alle Patienten der bewertungsrelevanten Subpopulation eine immunsuppressive Therapie mit MMF und Kortikosteroiden erhielten. Die eGFR-Werte der Patienten betragen zu Baseline durchschnittlich etwa 90 ml/min/1,73 m² und lagen damit noch im unauffälligen Bereich. Während die Proteinurie ein klinisches Symptom ist und die aktuelle Schädigung der Niere abbildet, stellt die eGFR ein Maß für die vorhandene Reservefunktion der Niere dar.

In den patientenberichteten Endpunkten zeigte sich, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung von krankheitsassoziierten Symptomen wie z. B. Fatigue noch nicht stark betroffen waren. Als patientenberichtete Endpunkte wurden die Fragebögen FACIT-Fatigue, EQ-5D-5L VAS, SF-36 und PGI-S (in dieser Reihenfolge) von den Patienten ausgefüllt. Je nach Endpunkt und Behandlungsgruppe erreichten zwischen 0 und 44,4 % der Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung so hohe Werte auf den Skalen, dass es nicht möglich war, während der Studie noch eine weitere Verbesserung zu erzielen.

Die doppelblinde Behandlung mit Studienmedikation erfolgte über sechs Monate. Alle Patienten der bewertungsrelevanten Subpopulation erhielten eine supportive Therapie mit MMF und Kortikosteroiden (KS). Nahezu alle Patienten (> 97 %) wurden zusätzlich mit RAS-Inhibitoren behandelt.

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

Hauptanalyse

Ergebnisse zur Mortalität

In der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf.

Ergebnisse zur Morbidität

In der Endpunktkategorie *Morbidität* zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (Analyse zu Monat 6, bewertungsrelevante Subpopulation)

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan + MMF+KS vs. Placebo + MMF+KS	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
HAUPTANALYSE		
Mortalität		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation traten keine Todesfälle auf.		
Morbidität		
Veränderung der UPCR ab Baseline	MD: -0,4 [-0,89; 0,16]	0,159
Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	RR: 3,00 [0,38; 23,68]	0,297
Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g gegenüber Baseline	RR: 2,00 [0,22; 18,33]	0,540
Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mind. eine Stufe ^b	RR: 3,00 [0,14; 65,16]	0,484
Verbesserung der UPCR um mind. eine Stufe ^b + Reduktion um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	RR: 3,00 [0,14; 65,16]	0,484
In der Studie APPEAR-C3G trat keine Reduktion der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline auf.		
Keine Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF)	RR: 0,86 [0,48; 1,53]	0,602
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % gegenüber Baseline	RR: 0,75 [0,45; 1,26]	0,275
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % gegenüber Baseline	RR: 0,71 [0,36; 1,41]	0,333
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Reduktion der eGFR um ≤ 15 % und der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline auf.		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Reduktion der eGFR um ≤ 10 % und der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline auf.		
Veränderung des histologischen Gesamtaktivitätswerts ab Baseline	MD: 0,7 [-1,26; 2,63]	0,464
Fatigue – FACIT-Fatigue: Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 2,10 [0,10; 44,40]	0,634
Gesundheitszustand – EQ-5D-5L VAS: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline	RR: 3,50 [0,20; 62,27]	0,394

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan + MMF+KS vs. Placebo + MMF+KS	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Fatigue – PGI-S: Keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 0,92 [0,66; 1,28]	0,601
Fatigue – PGI-S: Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 2,10 [0,10; 44,40]	0,634
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte im SF-36 PCS ggü. Baseline auf.		
SF-36 MCS: Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 1,33 [0,15; 11,64]	0,795
Nebenwirkungen^c		
Jegliche UE	RR: 1,12 [0,83; 1,50]	0,462
Jegliche SUE	RR: 1,00 [0,07; 13,64]	1,000
Jegliche schwere UE	RR: 1,00 [0,07; 13,64]	1,000
In der bewertungsrelevanten Subpopulation traten keine UE, die zum Behandlungsabbruch führten, auf.		
ERGÄNZENDE ANALYSEN^d		
Morbidität		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte im FACIT-Fatigue ggü. Baseline auf.		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS ggü. Baseline auf.		
Fatigue – PGI-S: Verbesserung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 1,33 [0,15; 11,64]	0,795
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte im SF-36 PCS ggü. Baseline auf.		
SF-36 MCS: Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,67 [0,05; 8,73]	0,757
<p>eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HPF: Hauptgesichtsfeld (High-Power Field); KI: Konfidenzintervall; KS: Kortikosteroide; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMF: Mycophenolatmofetil; n. b.: nicht berechnet; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3</p> <p>b: Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mindestens eine Stufe bedeutet eine Verbesserung von $\geq 3,5$ g/g zu $< 3,5$ g/g, von $\geq 3,0$ g/g zu $< 3,0$ g/g und/oder von $\geq 1,0$ g/g zu $< 1,0$ g/g.</p> <p>c: Hier werden zusammenfassend die Ergebnisse für UE-Gesamtraten berichtet. Auch bei den Einzelergebnissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird deswegen auf ihre Darstellung an dieser Stelle verzichtet.</p> <p>d: Siehe Tabelle 4-17 für die Anzahl (%) an Patienten, für die eine Verbesserung/Verschlechterung möglich war.</p>		

Für einen Vergleich mit Pegcetacoplan, das von Novartis als die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird, liegt keine Evidenz zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Iptacopan bei Patienten mit C3G vor.

Für Iptacopan zeigt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse **kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie („Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“) in der vorliegenden Indikation.

Das vorliegende Dossier fokussiert sich auf die Ergebnisse der bewertungsrelevanten Subpopulation, also. Zur Einordnung der Ergebnisse in den Kontext der Gesamtstudie seien hier noch basierend auf dem CSR der APPEAR-C3G sowie den Ergebnissen des Tabellenbandes für die Orphan-Bewertung die Resultate der gesamten Studienpopulation zusammengefasst: In der Analyse zum primären Endpunkt zu Monat 6 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan im Vergleich zu Placebo bei der Reduktion der Proteinurie gezeigt werden (8). Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Iptacopan zu einer statistisch signifikant stärker ausgeprägten log-transformierten Reduktion der Proteinurie um im Mittel 0,5 g/g zu Monat 6 (siehe Tabellenband Orphan-Verfahren). Zudem wiesen Patienten in der Behandlungsgruppe mit Iptacopan eine ca. 4-mal so hohe Wahrscheinlichkeit (Relatives Risiko = 4,18) auf, den kombinierten Endpunkt aus Stabilisierung der eGFR (Verringerung $\leq 15\%$) und Reduktion der Proteinurie (Verringerung der 24 h UPCR $\geq 50\%$) zu erreichen (siehe Tabellenband Orphan-Verfahren). Die eGFR blieb darüber hinaus während der gesamten zwölfmonatigen Behandlungsphase in der Behandlungsgruppe mit Iptacopan stabil (9). Hinsichtlich der aufgetretenen UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, ebenso wenig ergab die Subgruppenanalyse nach MMF/Kortikosteroid-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch dieses Merkmal (siehe Tabellenband Orphan-Verfahren).

Aufgrund der Tatsache, dass es neben der zu erwartenden Zulassung von Pegcetacoplan noch keine anderen zugelassenen Therapien für die C3G gibt und dass mit Iptacopan erstmals ein Arzneimittel seine Wirksamkeit und Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation gezeigt hat, stellt Iptacopan in der Versorgung der C3G eine **relevante Therapieoption** dar.

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

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

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

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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

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

1. Novartis. Fachinformation Fabhalta. 2025.
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 31.03.2025 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Fabhalta - Iptacopan" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Iptacopan (Fabhalta) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro - 2025-07-A-017. 2025.
4. Bomback AS, Kavanagh D, Vivarelli M, Meier M, Wang Y, Webb NJA, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition With Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy-Study Design of the APPEAR-C3G Trial. *Kidney Int Rep.* 2022;7(10):2150-9.
5. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Iptacopan (Fabhalta®). Modul 4 C: Erwachsene Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G). 2025.
6. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Iptacopan (Fabhalta®). Modul 4 C: Erwachsene Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) - Anhang 1. 2025.
7. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Iptacopan (Fabhalta®). Modul 4 C: Erwachsene Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) - Anhang 2. 2024.
8. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy. Clinical Study Report (Final CSR for adult data). 2024.
9. European Medicines Agency. Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Produktinformation Fabhalta. 2025.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2024-B-209. Iptacopan zur Behandlung der Komplement-3-Glomerulopathie (C3G). 2024.
11. European Medicines A. CHMP summary of positive opinion for Aspaveli 2025 [updated 12.12.2025. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aspaveli>.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-188. LNP023 zur Behandlung der C3-Glomerulopathie. 2020.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 7.0. 2023.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 22. Oktober 2025 2025 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3957/VerfO_2025-05-15_iK_2025-10-22.pdf].
15. Novartis. Seltene Nierenerkrankungen 2025 [Available from: <https://www.seltene-nierenerkrankungen.de/>].
16. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL). Interdisziplinäre S2k-Leitlinie - Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen - Langfassung. 1. Auflage. 2021.
17. Dantas M, Barros Silva GE, Moyses-Neto M. Foamy urine in nephrotic syndrome. Clin Kidney J. 2013;6(3):341.
18. Sidhu R, Proudfoot C, Pannagl K, Ndife B, Smeets S, Murphy K, et al. Self-reported quality of life in complement 3 glomerulopathy patients delineated by CKD stage: a real-world, multi-country survey. WCN; April 13-16; Buenos Aires2024.
19. Sinha S, de Courcy J, Libby S, Simons A, Ndife B, Pannagl K, et al. Treatment and Disease Burden in Patients with C3G: Multinational Real-World Study Results. Glomerular Diseases. 2025:1-26.
20. Caravaca-Fontan F, Praga M, GLOSEN-Group. Proteinuria as a Surrogate Predictor of Kidney Failure in Both C3 Glomerulopathy and Primary Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. ASN; October 23-27; San Diego2024.
21. Caravaca-Fontan F, Diaz-Encarnacion M, Cabello V, Ariceta G, Quintana LF, Marco H, et al. Longitudinal change in proteinuria and kidney outcomes in C3 glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(7):1270-80.
22. Nester C, Breheny P, Hall M, Charney A, Lefkowitz M, Trapani A, et al. MO136RELATIONSHIP BETWEEN UPCR AND EGFR IN C3 GLOMERULOPATHY. Nephrology Dialysis Transplantation. 2021;36(Supplement_1).
23. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Am J Kidney Dis. 2020;75(1):84-104.
24. Levey AS, Titan SM, Powe NR, Coresh J, Inker LA. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2020;15(8):1203-12.
25. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(6):1003-9.
26. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International. 2024;105(4):S117-S314.

27. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Matsushita K, Astor BC, Carrero JJ, et al. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of Observational Data. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2019;30(9):1746-55.
28. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2019;30(9):1735-45.
29. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93(4):977-85.
30. Caravaca-Fontan F, Lucientes L, Serra N, Cavero T, Rodado R, Ramos N, et al. C3 glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy: impact of chronic histologic lesions and beneficial effects of clone-targeted therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(11):2128-37.
31. Caravaca-Fontan F, Trujillo H, Alonso M, Diaz-Encarnacion M, Cabello V, Ariceta G, et al. Validation of a Histologic Scoring Index for C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(5):684-95 e1.
32. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy. Clinical Study Report (interim CSR for adult data). 2024.
33. Lafayette R, Sidhu R, Proudfoot C, Pannagl K, Ndife B, Smeets S, et al. #2632 Quality of life and fatigue burden in individuals living with Complement 3 Glomerulopathy – a real-world study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2024;39(Supplement_1):gfae069-1313-2632.
34. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:79.
35. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
36. VanReenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1. 2015.
37. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *British Medical Journal.* 1992;305(6846):160-4.
38. ClinicalTrials.gov. NCT04817618. Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients with C3 Glomerulopathy. (APPEAR-C3G) 2025 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04817618?cond=C3G&intr=iptacopan&term=APPEAR-C3G&rank=1>].
39. EU Clinical Trials Register. EudraCT Number: 2020-004589-21. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy 2021 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004589-21>].

40. CTIS. Study of efficacy and safety of iptacopan in complement 3 glomerulopathy patients. 2023-509331-83-00 2025 [Available from: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509331-83-00>].
41. ICTRP. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Iptacopan (LNP023) in Complement 3 Glomerulopathy 2025 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04817618>].
42. JRCT. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of iptacopan (LNP023) in Patients With C3 Nephropathy 2025 [Available from: <https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2041210082>].
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung des Verfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Iptacopan (neues Anwendungsgebiet: Komplement-3-Glomerulopathie) 2025 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7405/2025-08-21_AM-RL-XII_Iptacopan_D-1186_Einstellung.pdf].
44. Kavanagh D, Bomback AS, Vivarelli M, Nester CM, Remuzzi G, Zhao MH, et al. Oral iptacopan therapy in patients with C3 glomerulopathy: a randomised, double-blind, parallel group, multicentre, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2025.
45. Wong E, Nester C, Cavero T, Karras A, Le Quintrec M, Lightstone L, et al. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep*. 2023;8(12):2754-64.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.09.2025	
Zeitsegment	1946 to September 15, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	iptacopan.mp.	97
2	(fabhalta\$ or lnp023 or lnp-023 or nvp-lnp023 or nvplnp023).mp.	20
3	1 or 2	103
4	exp glomerulonephritis/	54936
5	exp kidney diseases/	609777
6	(ddd or dense-deposit\$ or ic-mpgn or mpgn or c3g or c3-g or c3gn or c3-gn or glomerulonephr\$ or glomerulopath\$ or nephropath\$).mp.	140190
7	or/4-6	650780
8	randomized controlled trial.pt.	646109
9	randomized.mp.	1155755
10	placebo.mp.	270603
11	or/8-10	1231048
12	3 and 7 and 11	8
13	remove duplicates from 13	8

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.09.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 September 12	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp iptacopan	402
2	iptacopan.mp.	417
3	1644670-37-0.rn.	361
4	(fabhalta\$ or lnp023 or lnp-023 or nvp-lnp023 or nvplnp023).mp.	144
5	or/1-4	418
6	exp glomerulopathy/	108611
7	exp glomerulonephritis	77192

8	(ddd or dense-deposit\$ or ic-mpgn or mpgn or c3g or c3-g or c3gn or c3-gn or glomerulonephr\$ or glomerulopath\$ or nephropath\$).mp.	226177
9	or/6-8	241409
10	random\$.tw.	2490365
11	placebo\$.mp.	639091
12	double-blind\$.tw.	325428
13	or/10-12	2797517
14	5 and 9 and 13	75
15	remove duplicates from 14	74

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.09.2025	
Zeitsegment	1991 – August 2025	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	iptacopan.mp.	82
2	(fabhalta\$ or lnp023 or lnp-023 or nvp-lnp023 or nvplnp023).mp.	48
3	1 or 2	89
4	exp glomerulonephritis/	1330
5	exp kidney diseases/	23942
6	(ddd or dense-deposit\$ or ic-mpgn or mpgn or c3g or c3-g or c3gn or c3-gn or glomerulonephr\$ or glomerulopath\$ or nephropath\$).mp.	11365
7	or/4-6	31197
8	3 and 7	52
9	remove duplicates from 8	51

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/expert-search
Datum der Suche	15.09.2025
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	Iptacopan OR Fabhalta OR lnp023 OR "lnp 023" OR lnp-023 OR nvplnp023
Treffer	38

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	15.09.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Iptacopan, Fabhalta, lnp023, lnp 023, lnp-023, nvplnp023 [Contain any of these terms]
Treffer	14

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.09.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Iptacopan OR Fabhalta OR lnp023 OR "lnp 023" OR lnp-023 OR nvplnp023
Treffer	15

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	16.09.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Iptacopan OR Fabhalta OR lnp023 OR "lnp 023" OR lnp-023 OR nvplnp023
Treffer	67

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend: Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurde kein Dokument im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

Liste der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT05078580	Pharmacokinetic (PK) and Safety Study of Iptacopan (LNP023) in Participants With Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment Compared to Matched Control Healthy Participants With Normal Hepatic Function.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05078580	Andere Studientypen
2	NCT05222412	Managed Access Programs for LNP023, Iptacopan; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05222412	Andere Studientypen
3	NCT04578834	Study of Efficacy and Safety of LNP023 in Primary IgA Nephropathy Patients; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04578834	Andere Patientenpopulationen
4	NCT03955445	Long-term Efficacy, Safety and Tolerability of Iptacopan in C3G or IC-MPGN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03955445	Andere Studientypen
5	NCT03896152	Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study, Assessing Multiple LNP023 Doses in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896152	Andere Patientenpopulationen
6	NCT06388941	Iptacopan in Patients With ANCA Associated Vasculitis; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06388941	Andere Patientenpopulationen
7	NCT06934967	Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Iptacopan in Pediatric PNH Patients; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06934967	Andere Studientypen
8	NCT06931691	A Multi-center, Ambispective Cohort Study to Evaluate the Impact of Iptacopan for Adult Patients With PNH in China; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06931691	Andere Studientypen
9	NCT04557462	A Rollover Extension Program (REP) to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Open Label Iptacopan/LNP023 in Participants With Primary IgA Nephropathy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04557462	Andere Studientypen
10	NCT04889430	Efficacy and Safety of Iptacopan (LNP023) in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Naive to	Andere Studientypen

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
		Complement Inhibitor Therapy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04889430	
11	NCT04820530	Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820530	Andere Studientypen
12	NCT05268289	Study of Efficacy and Safety of LNP023 in Participants With Active Lupus Nephritis Class III-IV, +/- V; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05268289	Andere Patientenpopulationen
13	NCT04558918	Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04558918	Andere Patientenpopulationen
14	NCT06797518	Study to Evaluate the Impact of Iptacopan on Top of SOC on Biopsy Changes in Kidneys of Adult Patients With IgAN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06797518	Andere Studientypen
15	NCT04747613	Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04747613	Andere Studientypen
16	NCT06994845	Study to Assess the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Iptacopan in Pediatric Patients With Primary IgAN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06994845	Andere Studientypen
17	NCT05935215	Efficacy and Safety of Switching From Anti-C5 Antibody Treatment to Iptacopan Treatment in Study Participants With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS); https://clinicaltrials.gov/study/NCT05935215	Andere Studientypen
18	NCT05230537	A Masked, Placebo-controlled Study to Assess Iptacopan in Age-related Macular Degeneration; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05230537	Andere Patientenpopulationen
19	NCT05630001	Single Arm, Open Label Trial With Iptacopan Treatment for 24 Weeks, in Patients on Stable Regimen of Anti-C5 Who Switch to Iptacopan.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05630001	Andere Studientypen
20	NCT05755386	Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Participants With IC-MPGN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05755386	Andere Patientenpopulationen
21	NCT03832114	Study on Efficacy and Safety of LNP023 in C3 Glomerulopathy Patients Transplanted and Not Transplanted; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03832114	Andere Studientypen
22	NCT03439839	Study of Safety, Efficacy, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LNP023 in in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH); https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439839	Andere Studientypen
23	NCT05795140	Evaluate Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Iptacopan in Study Participants With aHUS; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05795140	Andere Studientypen

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
24	NCT04154787	Efficacy and Safety of LNP023 Compared With Rituximab in Subjects With Idiopathic Membranous Nephropathy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04154787	Andere Patientenpopulationen
25	NCT03373461	Study of Safety and Efficacy of LNP023 in Patients With Kidney Disease Caused by Inflammation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03373461	Andere Patientenpopulationen
26	NCT05086744	Basket Study to Assess Efficacy, Safety and PK of Iptacopan (LNP023) in Autoimmune Benign Hematological Disorders; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05086744	Andere Studientypen
27	NCT02534909	Proof of Concept Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of LFG316 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02534909	Andere Studientypen
28	NCT06517758	A Phase III Study to Investigate Efficacy, Safety and Tolerability of Iptacopan Compared With Placebo in Participants Aged 18 to 75 Years With gMG.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06517758	Andere Patientenpopulationen
29	NCT06903234	Post-authorization Safety Study of Iptacopan in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Using Data From the IPIG PNH Registry; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06903234	Andere Studientypen
30	NCT07156149	Fabhalta Capsules Specified Drug-use Survey; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07156149	Andere Studientypen
31	NCT06606314	Specified Drug-use Surveillance of Fabhalta Capsules; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06606314	Andere Studientypen
32	NCT06847607	A Multicenter Prospective Study of Iptacopan in the Treatment of Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06847607	Andere Studientypen
33	NCT07036718	NIS PDC the Efficacy and Safety of Iptacopan in Adults in Routine Clinical Practice; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07036718	Andere Studientypen
34	NCT06952426	A Mobile App-Based Study to Evaluate Disease Burden and Treatment Patterns in Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) in the US; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06952426	Andere Studientypen
35	NCT05842486	Hematological Response in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated With Anti-C5 Antibody: an External Control Arm Study for Iptacopan Use in Anti-C5 naïve Patients; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842486	Andere Studientypen
36	NCT06411626	Home Reported Outcomes in PNH; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06411626	Andere Studientypen
37	NCT07029542	Home Reported Outcomes in C3G Study; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07029542	Andere Studientypen

Liste der ausgeschlossenen Studien aus Clinical Trials Information System (CTIS)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1	2023-510525-15-00	A randomized, controlled study to evaluate LNP023 (iptacopan) in patients with active ANCA-associated vasculitis., https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510525-15-00	Andere Patientenpopulationen
2	2023-508840-22-00	A multicenter, single-arm, open label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult aHUS patients who are naive to complement inhibitor therapy, https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508840-22-00	Andere Studientypen
3	2023-509343-27-00	An open-label, non-randomized extension study to evaluate the long-term efficacy, safety and tolerability of LNP023 in subjects with C3 glomerulopathy or idiopathic immune-complex-membranoproliferative glomerulonephritis, https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509343-27-00	Andere Studientypen
4	2023-509843-28-00	An open label, multicenter roll-over extension program (REP) to characterize the long-term safety and tolerability of iptacopan (LNP023) in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) who have completed PNH Phase 2 and Phase 3 studies with iptacopan., https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509843-28-00	Andere Studientypen
5	2022-502160-20-00	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in idiopathic immune complex mediated membranoproliferative glomerulonephritis (IC-MPGN), https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502160-20-00	Andere Patientenpopulationen
6	2023-509332-26-00	An adaptive, randomized, double-blind, dose exploration, parallel group, placebo controlled, multicenter phase 2 trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LNP023 in combination with standard-of-care with and without oral corticosteroids in adult patients with active lupus nephritis Class III-IV, +/- V, https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509332-26-00	Andere Patientenpopulationen
7	2024-511067-29-00	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase III study to evaluate the efficacy and safety of LNP023 in primary IgA nephropathy patients, https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511067-29-00	Andere Patientenpopulationen
8	2023-507064-39-00	A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of iptacopan in patients with generalized Myasthenia Gravis, followed by an open label extension phase, https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507064-39-00	Andere Patientenpopulationen

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
9	2024-515926-10-00	An open-label, single-arm, multicenter, phase 3 study to assess pharmacokinetics, safety and tolerability of iptacopan in pediatric PNH patients aged 2 to <18 years of age, https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515926-10-00	Andere Studientypen
10	2023-508690-92-00	A multicenter rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy who have completed a Novartis-sponsored iptacopan parent study in IgAN, https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508690-92-00	Andere Studientypen
11	2023-504550-35-00	A multicenter, single arm, open-label study to evaluate efficacy and safety of switching from anti-C5 antibody therapy to iptacopan therapy in study participants with aHUS, https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504550-35-00	Andere Studientypen
12	2022-502148-10-00	A multicenter, single arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who have Hb \geq 10 g/dL in response to anti-C5 antibody and switch to iptacopan, https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502148-10-00	Andere Studientypen
13	2022-502965-34-00	A multicenter, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of iptacopan in participants with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) who have completed a preceding iptacopan phase 3 study in aHUS, https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502965-34-00	Andere Studientypen

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1	2018-004253-24	An open-label, non-randomized extension study to evaluate the long-term efficacy, safety and tolerability of LNP023 in subjects with C3 glomerulopathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004253-24	Andere Studientypen
2	2017-000891-27	An adaptive seamless randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to investigate the efficacy and safety of LNP023 in primary IgA nephropathy patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000891-27	Andere Patientenpopulationen
3	2020-004385-19	An open label, multicenter roll-over extension program (REP) to characterize the long-term safety and tolerability of iptacopan (LNP023) in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) who have completed PNH Phase 2 and Phase 3 studies with iptacopan.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004385-19	Andere Studientypen

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
4	2020-005186-13	A multicenter, single-arm, open label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult aHUS patients who are naive to complement inhibitor therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005186-13	Andere Studientypen
5	2020-003172-41	A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003172-41	Andere Studientypen
6	2019-001734-34	A randomized, treatment open-label, dose-blinded, parallel group, three arm, proof-of-concept clinical trial to investigate the efficacy and safety of LNP023 compared with rituximab in the treatment of subjects with idiopathic membranous nephropathy.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001734-34	Andere Patientenpopulationen
7	2020-001049-38	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase III study to evaluate the efficacy and safety of LNP023 in primary IgA nephropathy patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001049-38	Andere Patientenpopulationen
8	2021-002046-33	An adaptive, randomized, double-blind, dose exploration, parallel group, placebo-controlled, multicenter phase 2 trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LNP023 in combination with standard-of-care with and without oral corticosteroids in patients with active lupus nephritis Class III-IV, +/- V; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002046-33	Andere Patientenpopulationen
9	2021-002039-40	An open-label, multi-center, phase 2 basket study to assess efficacy, safety and pharmacokinetics of iptacopan (LNP023) in participants with autoimmune benign hematological disorders; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002039-40	Andere Studientypen
10	2020-002200-40	A multicenter rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy who have completed a Novartis-sponsored iptacopan parent study in IgAN; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002200-40	Andere Studientypen
11	2019-004665-40	A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004665-40	Andere Patientenpopulationen
12	2014-005338-74	An open-label proof of concept study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of LFG316, an anti-C5 monoclonal antibody in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005338-74	Andere Studientypen

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
13	2017-000889-29	An open-label, non-randomized study on efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of LNP023 in two patient populations with C3 glomerulopathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000889-29	Andere Studientypen
14	2017-000888-33	An open label, single arm, multiple dose study to assess efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of LNP023 when administered in addition to Standard of Care (SoC) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with signs of active hemolysis; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000888-33	Andere Studientypen

Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT07156149	Fabhalta Capsules Specified Drug-use Survey; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07156149	Andere Studientypen
2	NCT07036718	NIS PDC the Efficacy and Safety of Iptacopan in Adults in Routine Clinical Practice; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07036718	Andere Studientypen
3	NCT06994845	Study to Assess the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Iptacopan in Pediatric Patients With Primary IgAN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06994845	Andere Studientypen
4	NCT06934967	Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Iptacopan in Pediatric PNH Patients; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06934967	Andere Studientypen
5	NCT06903234	Post-authorization Safety Study of Iptacopan in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Using Data From the IPIG PNH Registry; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06903234	Andere Studientypen
6	NCT06931691	A Multi-center, Ambispective Cohort Study to Evaluate the Impact of Iptacopan for Adult Patients With PNH in China; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06931691	Andere Studientypen
7	NCT06952426	A Mobile App-Based Study to Evaluate Disease Burden and Treatment Patterns in Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) in the US; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06952426	Andere Studientypen
8	NCT06847607	A Multicenter Prospective Study of Iptacopan in the Treatment of Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06847607	Andere Studientypen
9	CTIS2024-515926-10-00	Study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of iptacopan in pediatric PNH patients; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515926-10-00	Andere Studientypen

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
10	NCT06797518	Study to Evaluate the Impact of Iptacopan on Top of SOC on Biopsy Changes in Kidneys of Adult Patients With IgAN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06797518	Andere Studientypen
11	JPRN-jRCT2031240379	Post-marketing Surveillance Protocol Number; CLNP023C11401; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2031240379	Andere Studientypen
12	NCT06606314	Specified Drug-use Surveillance of Fabhalta Capsules; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06606314	Andere Studientypen
13	CTIS2023-508840-22-00	Efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor therapy; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508840-22-00	Andere Studientypen
14	CTIS2023-509843-28-00	Long-term safety and tolerability of iptacopan in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509843-28-00	Andere Studientypen
15	NCT06388941	Iptacopan in Patients With ANCA Associated Vasculitis; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06388941	Andere Patientenpopulationen
16	NCT06517758	A Phase III Study to Investigate Efficacy, Safety and Tolerability of Iptacopan Compared With Placebo in Participants Aged 18 to 75 Years With gMG.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06517758	Andere Patientenpopulationen
17	CTRI/2024/01/061242	A rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=57458	Andere Studientypen
18	CTIS2023-504550-35-00	A multicenter, single-arm, open-label study to evaluate efficacy and safety of switching from anti-C5 antibody treatment to iptacopan treatment in study participants with aHUS; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504550-35-00	Andere Studientypen
19	NCT05935215	Efficacy and Safety of Switching From Anti-C5 Antibody Treatment to Iptacopan Treatment in Study Participants With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS); https://clinicaltrials.gov/study/NCT05935215	Andere Studientypen
20	CTIS2022-502160-20-00	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in idiopathic immune complex mediated membranoproliferative glomerulonephritis (IC-MPGN); https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502160-20-00	Andere Patientenpopulationen
21	NCT05842486	Hematological Response in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated With Anti-C5 Antibody: an External Control Arm Study for Iptacopan Use in Anti-C5 naïve Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05842486	Andere Studientypen

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
22	NCT05795140	Evaluate Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Iptacopan in Study Participants With aHUS; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05795140	Andere Studientypen
23	NCT05755386	Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Participants With IC-MPGN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05755386	Andere Patientenpopulationen
24	NCT05630001	Single Arm, Open Label Trial With Iptacopan Treatment for 24 Weeks, in Patients on Stable Regimen of Anti-C5 Who Switch to Iptacopan.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05630001	Andere Studientypen
25	EUCTR2021-002046-33-ES	Study of efficacy and safety of LNP023 in participants with active lupus nephritis Class III-IV, +/- V; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002046-33	Andere Patientenpopulationen
26	EUCTR2021-002046-33-FR	Study of efficacy and safety of LNP023 in participants with active lupus nephritis Class III-IV, +/- V; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002046-33	Andere Patientenpopulationen
27	NCT05268289	Study of Efficacy and Safety of LNP023 in Participants With Active Lupus Nephritis Class III-IV, +/- V; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05268289	Andere Patientenpopulationen
28	NCT05230537	A Masked, Placebo-controlled Study to Assess Iptacopan in Age-related Macular Degeneration; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05230537	Andere Patientenpopulationen
29	NCT05222412	Managed Access Programs for LNP023, Iptacopan; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05222412	Andere Studientypen
30	JPRN-jRCT2021210059	Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2021210059	Andere Studientypen
31	NCT05078580	Pharmacokinetic (PK) and Safety Study of Iptacopan (LNP023) in Participants With Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment Compared to Matched Control Healthy Participants With Normal Hepatic Function.; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05078580	Andere Studientypen
32	JPRN-jRCT2021210041	A rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2021210041	Andere Studientypen
33	NCT05086744	Basket Study to Assess Efficacy, Safety and PK of Iptacopan (LNP023) in Autoimmune Benign Hematological Disorders; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05086744	Andere Studientypen
34	JPRN-jRCT2031210324	Study of efficacy and safety of LNP023 (iptacopan) in patients \geq 18 years of age diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome who have never received treatment with complement inhibitors; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2031210324	Andere Studientypen
35	EUCTR2020-002200-40-NO	A rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy;	Andere Studientypen

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002200-40	
36	EUCTR2020-002200-40-NL	A rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002200-40	Andere Studientypen
37	EUCTR2020-002200-40-CZ	A rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002200-40	Andere Studientypen
38	EUCTR2020-004385-19-ES	Long-term safety and tolerability of iptacopan in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004385-19	Andere Studientypen
39	EUCTR2020-004385-19-IT	Long-term safety and tolerability of iptacopan in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004385-19	Andere Studientypen
40	EUCTR2020-005186-13-AT	Efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005186-13	Andere Studientypen
41	EUCTR2020-004385-19-LT	Long-term safety and tolerability of iptacopan in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004385-19	Andere Studientypen
42	NCT04820530	Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04820530	Andere Studientypen
43	JPRN-jRCT2051200132	Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2051200132	Andere Patientenpopulationen
44	NCT04747613	Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04747613	Andere Studientypen
45	NL-OMON51938	A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody; https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/51938	Andere Patientenpopulationen
46	EUCTR2020-001049-38-FR	Study of efficacy and safety of LNP023 in primary IgA nephropathy patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001049-38	Andere Patientenpopulationen

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
47	EUCTR2020-001049-38-HU	Study of efficacy and safety of LNP023 in primary IgA nephropathy patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001049-38	Andere Patientenpopulationen
48	EUCTR2019-004665-40-DE	Study of efficacy and safety of twice daily oral LNP023 in adult PNH patients with residual anemia despite anti-C5 antibody treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004665-40	Andere Patientenpopulationen
49	NCT04558918	Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04558918	Andere Patientenpopulationen
50	JPRN-jRCT2080224938	Study of safety and efficacy of LNP023 in patients with IgA nephropathy; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2080224938	Andere Patientenpopulationen
51	EUCTR2019-001734-34-ES	Efficacy and safety of LNP023 compared with rituximab in subjects with idiopathic membranous nephropathy.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001734-34	Andere Patientenpopulationen
52	EUCTR2019-001734-34-NL	Efficacy and safety of LNP023 compared with rituximab in subjects with idiopathic membranous nephropathy.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001734-34	Andere Patientenpopulationen
53	NL-OMON48316	A single-center, open-label study to evaluate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) and pharmacokinetics of LNP023 following a single oral dose of [¹⁴ C]LNP023 in healthy male/female subjects.; https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/48316	Andere Studientypen
54	NCT03955445	Long-term Efficacy, Safety and Tolerability of Iptacopan in C3G or IC-MPGN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03955445	Andere Studientypen
55	NCT03896152	Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study, Assessing Multiple LNP023 Doses in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896152	Andere Patientenpopulationen
56	NCT03832114	Study on Efficacy and Safety of LNP023 in C3 Glomerulopathy Patients Transplanted and Not Transplanted; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03832114	Andere Studientypen
57	EUCTR2017-000889-29-FR	Study on efficacy and safety of LNP023 in C3 glomerulopathy patients transplanted and not transplanted; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000889-29	Andere Studientypen
58	EUCTR2017-000889-29-ES	Study on efficacy and safety of LNP023 in C3 glomerulopathy patients transplanted and not transplanted; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000889-29	Andere Studientypen
59	NCT03373461	Study of Safety and Efficacy of LNP023 in Patients With Kidney Disease Caused by Inflammation; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373461	Andere Patientenpopulationen

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund
60	EUCTR2017-000888-33-DE	A Study evaluating the safety and efficacy of LNP023 in patients with a blood disorder called paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000888-33	Andere Studientypen
61	EUCTR2017-000891-27-GB	A study evaluating the of safety and efficacy of LNP023 in patients with a kidney disorder called IgAN nephropathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000891-27	Andere Patientenpopulationen
62	EUCTR2014-005338-74-CZ	To find out whether LFG316 is able to reduce the destruction of red blood cells in patients with PNH; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005338-74	Andere Studientypen

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-74 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-74 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von Iptacopan (200 mg b.i.d.) im Vergleich zu Placebo bei der Reduzierung der Proteinurie nach sechsmonatiger Behandlung von Patienten mit nativer C3G.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie CLNP023B12301 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Studienpopulation bestand aus zwei Kohorten, wobei die Kohorte der Erwachsenen (18 – 60 Jahre) im Verhältnis 1:1 (Iptacopan:Placebo) und die Kohorte der Jugendlichen (12 – 17 Jahre) im Verhältnis 2:1 (Iptacopan:Placebo) randomisiert wurden. Die erwachsenen Patienten wurden zusätzlich hinsichtlich ihrer Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder Mycophenolsäure (ja vs. nein) stratifiziert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es zwei globale Amendments zum Studienprotokoll:</p> <ol style="list-style-type: none"> 15 NOV 2022 Der Hauptzweck dieses Amendments bestand darin, der Studie eine separate Kohorte für jugendliche Teilnehmer (Alter 12 – 17 Jahre) mit C3G hinzuzufügen. Darüber hinaus gab es einige Änderungen an der Studiendurchführung oder den Beurteilungen für die Hauptkohorte (Erwachsene). 22 JAN 2024 Diese Änderung zielt darauf ab, (i) das Protokoll an neue Informationen in Übereinstimmung mit der jährlichen Investigator's Brochure anzupassen, (ii) die Stichprobengröße der jugendlichen Teilnehmer von 15 auf 24 zu erhöhen, (iii) die Hilfsarzneimittel (AxMPs) und ihre Unbedenklichkeitsberichte im Einklang mit der EU-Verordnung Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen zu aktualisieren, und (iv) einige Klarstellungen in Bezug auf Formulierungen in verschiedenen Abschnitten des Protokolls vorzunehmen. Die Erhöhung des Stichprobenumfangs bietet eine bessere Möglichkeit, die Sicherheit von Iptacopan bei jugendlichen C3G-Patienten zu bewerten, einschließlich der kardiovaskulären Funktion. <p>Darüber hinaus gab es drei zusätzliche lokale Amendments zum Studienprotokoll: Am 27 AUG 2021 gab es ein für China gültiges Amendment zur Klärung der Hämaturiemessung und der Analyse des Biopsiegewebes. Am 01 NOV 2021 gab es eine für Indien gültiges Amendment, wonach in Übereinstimmung mit der indischen Gesundheitsbehörde der Einsatz von Mycophenolsäure bei indischen Patienten in der Studie verboten wurde. Am 21 JUL 2023 gab es ein für Deutschland gültiges Amendment, wonach in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Übereinstimmung mit der Deutschen Ethikkommission die jugendlichen Studienteilnehmer eine Entwicklungsstufe entsprechend Tanner-Stadium IV oder V erreicht haben müssen, um in die Studie aufgenommen werden zu können.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bevor eine studienspezifische Bewertung durchgeführt wird, muss eine unterzeichnete Einverständniserklärung eingeholt werden. 2. Männliche und weibliche Teilnehmer, die zum Zeitpunkt des Screenings ≥ 12 und ≤ 60 Jahre alt sind. Nur in Deutschland müssen jugendliche Teilnehmer zum Zeitpunkt des Screenings auch das Tanner-Stadium IV oder V erreicht haben. 3. Die Patienten müssen in der Lage sein, mit dem Prüfarzt zu kommunizieren und die Anforderungen der Studie zu verstehen und einzuhalten. 4. Diagnose von C3G, bestätigt durch eine Nierenbiopsie innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening bei Erwachsenen und innerhalb von 3 Jahren vor dem Screening bei Jugendlichen (ein Biopsiebericht, Überprüfung und Bestätigung durch den Prüfarzt ist erforderlich). Wenn eine solche Biopsie bei einem Erwachsenen nicht verfügbar ist, kann eine Bestätigung anhand von Gewebe aus der Biopsie am Tag -45 zur lokalen Beurteilung erfolgen. Biopsiegewebe zur Bestätigung von C3G kann von Arkana Laboratories verarbeitet, bewertet und gemeldet werden, aber die Eignung wird durch die Überprüfung des pathologischen Berichts durch den Prüfarzt bestimmt (nur bei Erwachsenen). 5. Vor der Randomisierung müssen alle Teilnehmer eine maximal empfohlene oder tolerierte Dosis eines Renin-Angiotensin-System-Inhibitors (RASi) anwenden, z. B. eines Angiotensin-Converting Enzyminhibitors (ACEi) oder eines Angiotensinrezeptorblockers (ARB) seit mindestens 90 Tagen (oder entsprechend den lokal gültigen Richtlinien). Die Dosen anderer anti-proteinurischer Medikamente, einschließlich Mycophenolsäure, Kortikosteroiden, SGLT2-Inhibitoren und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten sollten mindestens 90 Tage vor der Randomisierung stabil sein. Die Dosen von RASi (z. B. ACEi/ ARB), Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, Mycophenolsäure, Kortikosteroiden und SGLT2-Inhibitoren sollten während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie stabil bleiben, es sei denn, bei dem Teilnehmer tritt ein unerwünschtes Ereignis oder ein anderes Sicherheitsproblem auf, das eine Dosisänderung erforderlich macht. 6. Reduziertes Serum-C3 (definiert als weniger als 0,85x untere Grenze des zentralen Labor-Normalbereichs, d. h. < 77 mg/dL) beim Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. UPCR $\geq 1,0$ g/g aus der ersten morgendlichen Urinprobe sowohl an Tag -75 als auch an Tag -15. Um etwa 50 % der erwachsenen Teilnehmer mit hochgradiger Proteinurie (UPCR $\geq 3,0$ g/g) zu erreichen, wird die UPCR an Baseline während der Einführungsphase überwacht. Wenn die Anzahl der Teilnehmer mit einer UPCR $< 3,0$ g/g etwa 34 erreicht, kann die Randomisierung der erwachsenen Teilnehmer auf diejenigen beschränkt werden, deren FMV UPCR $\geq 3,0$ g/g an Tag -75 und Tag -15 beträgt. Dieses Kappungsverfahren wird über das IRT-System geregelt.</p> <p>8. Geschätzte GFR (unter Verwendung der CKD-EPI-Formel für ≥ 18-Jährige und der modifizierten Schwartz-Formel für 12- bis 17-Jährige) oder gemessene GFR ≥ 30 ml/min/1,73m² bei Screening und an Tag -15.</p> <p>9. Obligatorische Impfung gegen Infektion mit <i>Neisseria meningitidis</i> und <i>Streptococcus pneumoniae</i> vor Beginn der Studienbehandlung. Falls der Patient noch nicht geimpft wurde oder eine Auffrischung erforderlich ist, sollte die Impfung gemäß den lokalen Vorschriften mindestens 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienbehandlung gegeben werden. Wenn die Studienbehandlung früher als 2 Wochen nach der Impfung begonnen werden muss, sollte eine prophylaktische antibiotische Behandlung eingeleitet werden.</p> <p>10. Falls der Patient noch nicht geimpft wurde oder eine Auffrischung erforderlich ist, sollte eine Impfung gegen <i>Haemophilus influenzae</i>-Infektionen gegeben werden, sofern verfügbar und gemäß den lokalen Vorschriften, mindestens 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienbehandlung. Wenn die Studienbehandlung früher als 2 Wochen nach der Impfung begonnen werden muss, sollte eine prophylaktische antibiotische Behandlung eingeleitet werden.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teilnehmer, die eine Zell- oder Organtransplantation, einschließlich einer Nierentransplantation, erhalten haben. 2. Schnell fortschreitende, sichelförmige Glomerulonephritis (definiert als 50 %ige Abnahme der eGFR innerhalb von 3 Monaten) mit Nierenbiopsiebefund einer glomerulären Sichelbildung bei mindestens 50 % der Glomeruli. 3. Nierenbiopsie zeigt interstitielle Fibrose/Tubulusatrophie von mehr als 50 %. 4. Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, bestätigt durch die Messung der freien Leichtketten im Serum oder andere Untersuchungen gemäß dem lokalen Behandlungsstandard. 5. Erwachsene Teilnehmer (≥ 18 und ≤ 60 Jahre) mit systolischem Blutdruck (SBP) < 80 mmHg oder > 160 mmHg, diastolischem Blutdruck (DBP) < 50 mmHg oder > 100 mmHg, oder Pulsfrequenz < 45 bpm oder > 100 bpm. Jugendliche Teilnehmer (12-17 Jahre) mit SBP < 80 mmHg oder > 150 mmHg, DBP

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>< 50 mmHg oder > 95 mmHg, oder Pulsfrequenz < 50 bpm oder > 110 bpm.</p> <p>6. Body-Mass-Index (BMI) > 38 kg/m² bei Screening und Randomisierung. Körpergewicht < 35 kg bei Screening und Randomisierung.</p> <p>7. Teilnehmer mit einer aktiven systemischen bakteriellen, viralen oder Pilzinfektion innerhalb von 14 Tagen vor der Verabreichung der Studienbehandlung.</p> <p>8. Vorhandensein von Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) innerhalb von 7 Tagen vor der Verabreichung der Studienbehandlung.</p> <p>9. Wiederkehrende invasive Infektionen durch eingekapselte Organismen, z. B. <i>N. meningitidis</i> und <i>S. pneumoniae</i>.</p> <p>10. Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (bekannte HIV-Infektion in der Vorgeschichte oder positiver Test auf HIV-Antikörper beim Screening).</p> <p>11. Lebererkrankung, wie z. B. eine aktive Hepatitis-B-Virus-(HBV) oder Hepatitis-C-Virus- (HCV) Infektion, definiert als HBsAg-positiv oder HCV-RNA-positiv, oder eine Leberschädigung, die durch abnorme Leberfunktionstests beim Screening, wie unten definiert, angezeigt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeder einzelne Parameter der Alanin-Aminotransferase, der Aspartat-Aminotransferase, der Gamma-Glutamyl-Transferase oder der alkalischen Phosphatase darf den dreifachen oberen Grenzwert der Norm (ULN) nicht überschreiten • Das Serumbilirubin darf den zweifachen oberen Grenzwert der Norm (ULN) nicht überschreiten (mit Ausnahme der Teilnehmer mit einer bekannten und bestätigten Diagnose des Gilbert-Syndroms). <p>12. Nachweis einer Harnwegsobstruktion oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen bei Screening und Randomisierung.</p> <p>13. Schwerwiegende Begleiterkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine fortgeschrittene Herzerkrankung (z. B. NYHA-Klasse IV), eine schwere Lungenerkrankung (z. B. schwere pulmonale Hypertonie (WHO-Klasse IV)) oder eine andere Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie ausschließt.</p> <p>14. Anamnestische oder aktuell diagnostizierte EKG-Anomalien, die ein erhebliches Risiko für die Sicherheit der Studienteilnehmer darstellen, wie klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen, z. B. anhaltende ventrikuläre Tachykardie und klinisch signifikanter atrioventrikulärer Block (AV-Block) zweiten oder dritten Grades ohne Herzschrittmacher.</p> <p>15. Vorgeschichte eines bösartigen Tumors in einem Organsystem (außer einem lokalisierten Basalzellkarzinom der Haut oder einem In-situ-Zervixkarzinom), behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre, unabhängig davon, ob es Anzeichen für ein lokales Rezidiv oder Metastasen gibt.</p> <p>16. Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Prüfpräparate oder Hilfsstoffe oder gegen Arzneimittel äh-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>licher chemischer Klassen oder anamnestisch bekannte mittelschwere bis schwere Allergien nach Einschätzung des Prüf- arztes.</p> <p>17. Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte innerhalb der letzten 12 Monate vor Verabreichung der Studienbehandlung.</p> <p>18. Jeder medizinische Zustand, der die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen könnte.</p> <p>19. Die Verwendung von Inhibitoren von Komplementfaktoren (z. B. Faktor B, Faktor D, C3-Inhibitoren, Anti-C5-Antikörper, C5a-Rezeptor-Antagonisten) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening.</p> <p>20. Die Verwendung von Immunsuppressiva (außer Mycophenolsäure), Cyclophosphamid oder systemischem Prednison in einer Dosis von mehr als 7,5 mg/Tag (oder einer entsprechenden Dosis eines ähnlichen Kortikosteroids) innerhalb von 90 Tagen vor der Verabreichung des Studienmedikaments. Die Verwendung von Mycophenolsäure ist in Indien innerhalb von 90 Tagen vor der Randomisierung nicht erlaubt und stellt ein Ausschlusskriterium für Indien dar.</p> <p>21. Teilnahme an einer anderen Arzneimittelstudie oder Einnahme anderer Prüfpräparate zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie oder innerhalb von 5 Eliminationshalbwertszeiten nach Aufnahme in die Studie oder innerhalb von 30 Tagen, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist; oder länger, wenn dies durch lokale Vorschriften vorgeschrieben ist.</p> <p>22. Weibliche Teilnehmerinnen, die schwanger sind oder stillen, oder die beabsichtigen, während der Studie schwanger zu werden.</p> <p>23. Frauen im gebärfähigen Alter, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage sind, schwanger zu werden, es sei denn, sie wenden während der Einnahme des Prüfpräparats und bis zu einer Woche nach Absetzen des Prüfpräparats wirksame Methoden der Empfängnisverhütung an. Zu den wirksamen Verhütungsmethoden gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Abstinenz (wenn dies mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Teilnehmerin vereinbar ist). Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptomthermale, Postovulationsmethoden) und Entzug sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden. • Sterilisation der Frau (chirurgische bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie), totale Hysterektomie oder Eileiterunterbindung mindestens 6 Wochen vor Einnahme des Prüfpräparats. Im Falle einer alleinigen Oophorektomie nur dann, wenn der Reproduktionsstatus der Frau durch eine Nachuntersuchung des Hormonspiegels bestätigt wurde. • Sterilisation des Mannes (mindestens 6 Monate vor dem Screening). Bei weiblichen Studienteilnehmern sollte der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vasektomierte männliche Partner der einzige Partner dieser Teilnehmerin sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung: Kondom oder Okklusivkappe (Diaphragma oder Portiokappe). UK: mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Vaginalzäpfchen. • Anwendung oraler (Östrogen und Progesteron), injizierter oder implantierter hormoneller Verhütungsmethoden oder anderer Formen der hormonellen Empfängnisverhütung mit vergleichbarer Wirksamkeit (Versagensrate < 1 %), z. B. Hormon-Vaginalring oder transdermale Hormonempfangnisverhütung oder Einsetzen eines Intrauterinpressars oder Intrauterinsystems. <p>Im Falle einer oralen Empfängnisverhütung sollten die Frauen vor der Einnahme des Prüfpräparats mindestens 3 Monate lang die gleiche Pille eingenommen haben.</p> <p>Frauen gelten als postmenopausal und nicht im gebärfähigen Alter, wenn sie seit 12 Monaten eine natürliche (spontane) Amenorrhoe mit einem geeigneten klinischen Profil (z. B. altersentsprechend, Vorgeschichte vasomotorischer Symptome) hatten oder vor mindestens 6 Wochen eine chirurgische bilaterale Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie), eine totale Hysterektomie oder eine Eileiterunterbindung hatten. Im Falle einer Oophorektomie allein wird die Frau nur dann als nicht gebärfähig betrachtet, wenn ihr Reproduktionsstatus durch eine Nachuntersuchung des Hormonspiegels bestätigt wurde.</p> <p>Wenn die örtlichen Vorschriften von den oben aufgeführten Verhütungsmethoden zur Verhütung einer Schwangerschaft abweichen, gelten die lokalen Vorschriften und werden im ICF beschrieben.</p> <p>24. Teilnehmer mit akuter postinfektiöser Glomerulonephritis zum Zeitpunkt des Screenings, basierend auf der Meinung des Prüfarztes.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 35 Zentren in 18 Ländern weltweit durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die erwachsenen Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 in einen der beiden unten aufgeführten Behandlungsarme randomisiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iptacopan-Arm: Iptacopan oral in einer Dosierung von 200 mg (eine 200-mg-Kapsel) b.i.d. für 6 Monate (doppelblind), gefolgt von Iptacopan in einer Dosierung von 200 mg b.i.d. für weitere 6 Monate (offen) • Placebo-Arm: Placebo oral (eine entsprechende Kapsel) für 6 Monate (doppelblind), gefolgt von Iptacopan in einer Dosierung von 200 mg b.i.d. für weitere 6 Monate (offen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die jugendlichen Teilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 in einen der beiden unten aufgeführten Behandlungsarme randomisiert (Iptacopan:Placebo).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iptacopan-Arm: Iptacopan oral in einer Dosierung von 200 mg (zwei 100-mg-Kapseln) b.i.d. für 6 Monate (doppelblind), gefolgt von Iptacopan in einer Dosierung von 200 mg b.i.d. für weitere 6 Monate (offen) • Placebo-Arm: Placebo oral (zwei gleiche Kapseln) für 6 Monate (doppelblind), gefolgt von Iptacopan in einer Dosierung von 200 mg b.i.d. für weitere 6 Monate (offen)
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Kohorte erwachsener Patienten – doppelblinde Behandlungsphase</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit von Iptacopan gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion der Proteinurie nach 6 Monaten Behandlung zu zeigen <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit von Iptacopan gegenüber Placebo hinsichtlich der Verbesserung der eGFR zu zeigen • Überlegenheit von Iptacopan gegenüber Placebo hinsichtlich des Anteils an Patienten, die den kombinierten Nierenendpunkt erreichen, zu zeigen • Wirksamkeit von Iptacopan gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion der glomerulären Entzündung in der Niere zu zeigen (histologischer Gesamtaktivitätswert) • Wirksamkeit von Iptacopan gegenüber Placebo hinsichtlich der Verbesserung der durch die Patienten berichteten Fatigue zu untersuchen • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Iptacopan im Vergleich zu Placebo während der sechsmonatigen doppelblinden Behandlung <p>Kohorte jugendlicher Patienten – doppelblinde Behandlungsphase</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Iptacopan auf die Reduktion der Proteinurie nach 6 Monaten Behandlung <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Iptacopan auf die Verbesserung der eGFR • Bewertung der Wirksamkeit von Iptacopan auf den kombinierten Nierenendpunkt • Bewertung der Wirksamkeit von Iptacopan auf die Verbesserung der durch die Patienten berichteten Fatigue

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Iptacopan im Vergleich zu Placebo während der sechsmonatigen doppelblinden Behandlung <p>Kohorte erwachsener und jugendlicher Patienten – doppelblinde Behandlungsphase</p> <p><u>Weitere Zielkriterien:</u></p> <p>Wirksamkeit von Iptacopan gegenüber Placebo hinsichtlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg von C3 im Serum • glomerulärer C3-Ablagerung und Chronizität • Serum- und Plasmakomplement-Biomarker • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Pharmakokinetik • Biomarker für Nierenschäden • Reduktion der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) • Inzidenz von Hämaturie • Zusammenhang zwischen den Veränderungen von C3, Proteinurie und Nierenhistopathologie und den Veränderungen der C3G-Progression • Zusammenhang zwischen Veränderungen der Komplement-Biomarker und der C3G-Progression • signifikanter Veränderung der durch die Patienten berichteten Fatigue, zusätzlich soll weiteres Feedback zum FACIT-Fatigue gegeben werden <p>Kohorte erwachsener und jugendlicher Patienten – offene Behandlungsphase</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Iptacopan auf die Proteinurie nach 12 Monaten Behandlung <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Iptacopan auf den kombinierten Nierenendpunkt, auf die Verringerung der glomerulären Entzündung in der Niere und auf die Verbesserung der durch die Patienten berichteten Fatigue nach 12 Monaten Behandlung • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Iptacopan während der sechsmonatigen offenen Behandlung sowie der kompletten zwölfmonatigen Behandlung <p><u>Weiteres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der längerfristigen Auswirkungen von Iptacopan auf die Nierenfunktion, Komplement-Biomarker, glomeruläre C3-Ablagerung und Chronizität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Pharmakokinetik, Hämaturie und Marker für Nierenschäden
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien der Studie wurden nach Studienbeginn nicht geändert.

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

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

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

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die geschätzte/kombinierte Schätzung des mittleren Unterschieds zwischen Iptacopan und Placebo (und ihr 95 %-KI) wurde für den 6-Monats-Zeitpunkt berechnet. Dieser Wert wurde rücktransformiert, so dass das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Iptacopan vs. Placebo) für den 6-Monats-Zeitpunkt zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-KI und dem einseitigen p-Wert für den Hypothesentest dargestellt wurde. Die Studie wurde als positiv betrachtet, wenn der einseitige p-Wert für den Hypothesentest < 0,025 ist. Die prozentuale Verringerung der UPCR von Iptacopan im Vergleich zu Placebo nach 6 Monaten wurde ebenfalls angegeben.</p> <p>Das modellgeschätzte geometrische Mittel des Verhältnisses zum Ausgangswert wurde grafisch als prozentuale Veränderung (und entsprechender zweiseitiger 95 %-KI) im Zeitverlauf nach Behandlungsgruppe dargestellt. Die prozentuale Veränderung wird vom geometrischen Mittelwert des Verhältnisses zum Ausgangswert an Baseline umgerechnet (z. B. wird ein geometrischer Mittelwert des Verhältnisses zum Ausgangswert von 1,2 in der Grafik als 20 % dargestellt, während ein geometrischer Mittelwert des Verhältnisses zum Ausgangswert an Baseline von 0,8 als -20 % dargestellt wird). Das modellgeschätzte Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Iptacopan vs. Placebo) wurde ebenfalls grafisch als prozentuale Veränderung (zusammen mit dem jeweiligen zweiseitigen 95 %-KI) im Zeitverlauf dargestellt.</p> <p>Alle UPCR-Werte (24h und FMV), die von der Erstuntersuchung bis zur Untersuchung im Monat 12 erhoben wurden, einschließlich der Werte, die nach interkurrenten Ereignissen beobachtet wurden (absolute Werte und Veränderungen), werden mittels deskriptiver Statistiken nach Behandlung und Zeitpunkten zusammengefasst. Der geometrische Mittelwert (g/g) des UPCR-Werts (24h und FMV) (der jeweilige 95 %-KI) und der arithmetische Mittelwert (+/- SD) mit dem Stichprobenumfang im Laufe der Zeit werden von Baseline zu Monat 6 (nur 24-h-UPCR) und bis Monat 12 nach Behandlungsgruppe aufgetragen.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p><i>Veränderung der eGFR von Baseline zu Monat 6 (H₂₁)</i></p> <p>Die Veränderung der eGFR wurde unter Verwendung der gleichen statistischen Analysen, interkurrenter Ereignisse und der Behandlung fehlender Daten mit einem MMRM-Modell wie bei der primären Analyse bewertet. Dieses Modell enthielt Behandlung, Zeitpunkt, Kortikosteroid- oder Mycophenolsäurebehandlung bei Randomisierung (ja vs. nein) als feste Effekte, Behandlung*Zeitpunkt als Interaktionsterm und die eGFR an Baseline als Kovariate.</p> <p>Die Korrelationen zwischen den Visiten innerhalb der Probanden wurden mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Wenn aufgrund fehlender oder überlappender Ereignisse in der Studie eine mehrfache Imputation durchgeführt wurde, erfolgte die Analyse in den imputierten Datensätzen. Jeder imputierte Datensatz wurde mit dem MMRM analysiert, und die Ergebnisse wurden nach den Rubinischen Regeln kombiniert.</p>

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

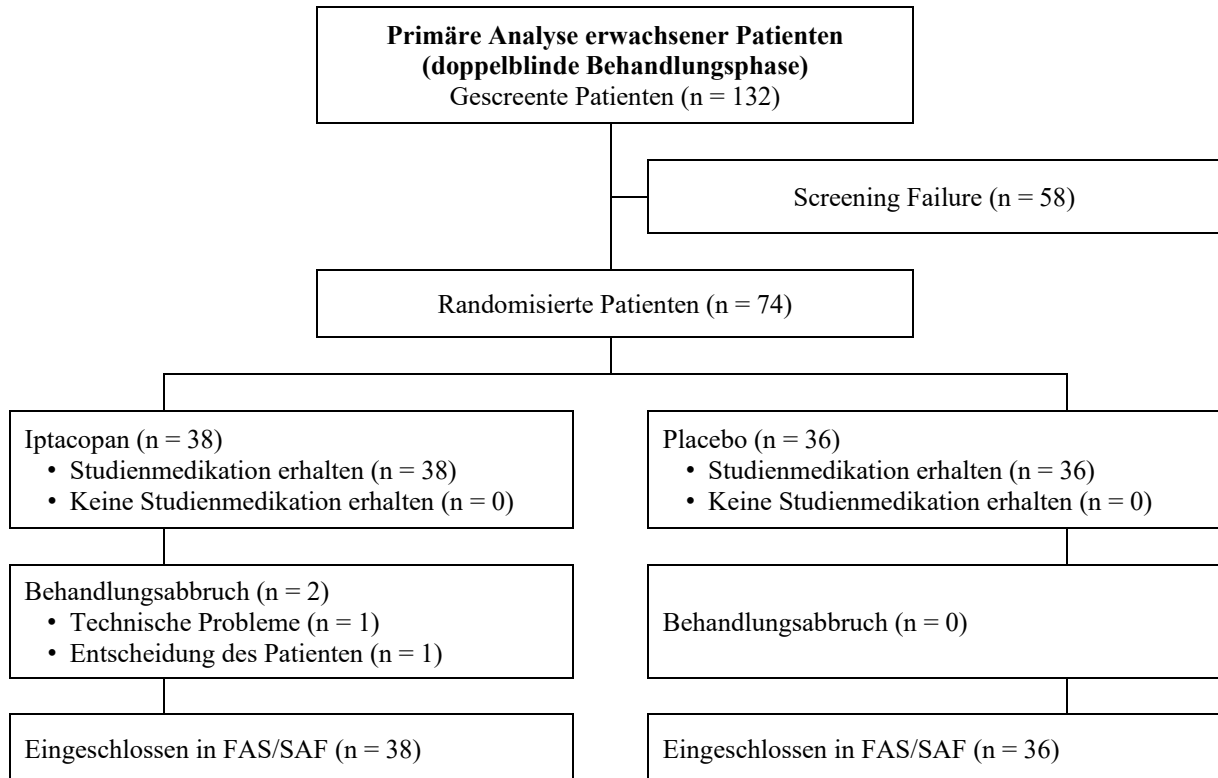
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wendet. Lag nur einer der beiden Werte vor, wurde dieser als Ausgangswert an Baseline für die Analyse verwendet.</p> <p>Die Einleitung oder Intensivierung von Antiproteinurika-Therapien oder einer RRT wurde mittels einer zusammengesetzten Strategie als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

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>fisch als Forest Plots dargestellt. Die geschätzten Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (Iptacopan vs. Placebo) und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI wurden für den 6-Monats-Zeitpunkt für jede einzelne Subgruppe unter Verwendung des MMRM für das log-transformierte Verhältnis zum Ausgangswert in der 24-Stunden-UPCR, wie für die primäre Analyse beschrieben, einschließlich der multiplen Imputation oder jeder anderen Art von Methode zur Behandlung von interkurrenten Ereignissen angegeben. Bei der Analyse von Subgruppen, die auch Stratifikationsfaktoren sind, wurde der entsprechende Term des Stratifikationsfaktors aus dem Modell entfernt.</p> <p>Es ist zu beachten, dass bei Subgruppenanalysen keine Anpassungen für die Multiplizität vorgenommen wurden, weshalb die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Sensitivitätsanalysen zur primären Analyse wurden hinsichtlich der Berücksichtigung alternativer Imputationsansätze nach Einleitung oder Intensivierung von Antiproteinurika-Therapien durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse 1: Imputation unter der MAR-Annahme nach den interkurrenten Ereignissen der Einleitung oder Intensivierung von Antiproteinurika-Therapien im Iptacopan-Arm, d. h. die Werte nach dem interkurrenten Ereignis werden als „fehlend“ gesetzt und unter der MAR-Annahme imputiert. • Sensitivitätsanalyse 2: Imputation unter Verwendung des „Copy-Reference“-Ansatzes im Iptacopan-Arm, um der Annahme Rechnung zu tragen, dass sich die Teilnehmerprofile nach dem Auftreten dieser interkurrenten Ereignisse langsam auf den Mittelwert des Placebo-Arms zurückbilden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Gesamt: n = 74</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iptacopan: n = 38 • Placebo: n = 36 <p>b) Gesamt: n = 74</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iptacopan: n = 38 • Placebo: n = 36 <p>c) Gesamt: n = 74</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iptacopan: n = 38 • Placebo: n = 36

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend Siehe CONSORT-Flowchart im Anschluss an diese Tabelle
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	FPFV: 28 JUL 2021 Cut-Off-Datum für die primäre Analyse: 07 NOV 2023 LPLV (erwachsene Kohorte): 06 MAY 2024 Screening-Phase: 90 Tage Behandlungsphase: 360 Tage, davon 6 Monate doppelblind und 6 Monate open-label Follow-Up-Phase: 30 Tage oder optionale Überführung in eine offene Extensionsstudie CLNP023B12001B
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen. Im Dossier werden die Ergebnisse der sechsmonatigen doppelblinden Behandlungsphase der erwachsenen Studienteilnehmer berichtet.
a: nach CONSORT 2010.		

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



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

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

Studie: APPEAR-C3G (CLNP023B12301)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der APPEAR-C3G	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Zudem konnten nur 18 Patienten der Studie APPEAR-C3G eingeschlossen werden, jeweils 9 Patienten pro Behandlungsarm.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie APPEAR-C3G wird auf Studienebene als hoch bewertet. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, die Studienbehandlung wurde für Patienten und Behandler vollständig verblindet durchgeführt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Jedoch liegen sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor: Es wurden mehrere relevante Ungleichgewichte bei den Baseline-Werten festgestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit – und aufgrund der niedrigen Fallzahl in der bewertungsrelevanten Subpopulation – ist für die vorliegenden Analysen von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität (Todesfälle)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie APPEAR-C3G wird insgesamt als hoch bewertet. Deshalb wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Mortalität (Todesfälle)“ als hoch bewertet.

Endpunkt: Proteinurie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

Durch die Ungleichgewichte in einigen Baseline-Werten sowie die Verringerung der Patientenzahlen in der bewertungsrelevanten Subpopulation kann eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Hämaturie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie, bei der Teilnehmer, Prüfer und Sponsor verblindet sind. Die Teilnehmer, die Mitarbeiter des Prüfers, die Personen, die die Bewertungen durchführten,

und das Team der klinischen Studie blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss, nachdem alle Teilnehmer den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, hinsichtlich der Identität der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Durch die Ungleichgewichte in einigen Baseline-Werten sowie die Verringerung der Patientenzahlen in der bewertungsrelevanten Subpopulation kann eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: eGFR

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Durch die Ungleichgewichte in einigen Baseline-Werten sowie die Verringerung der Patientenzahlen in der bewertungsrelevanten Subpopulation kann eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Kombiniertes Nierenendpunkt**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Durch die Ungleichgewichte in einigen Baseline-Werten sowie die Verringerung der Patientenzahlen in der bewertungsrelevanten Subpopulation kann eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kombiniertes Nierenendpunkt“ wird in der Studie APPEAR-C3G als hoch bewertet, obwohl der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch und es bestehen sonstige, das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe oben), weswegen das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Glomeruläre Entzündung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Durch die Ungleichgewichte in einigen Baseline-Werten sowie die Verringerung der Patientenzahlen in der bewertungsrelevanten Subpopulation kann eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Fatigue (FACIT-Fatigue)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung betrug die Rücklaufquote für den FACIT-Fatigue im Placebo-Arm 66,7 %. Ansonsten lagen die Rücklaufquoten für den FACIT-Fatigue durchgehend bis einschließlich Tag 180 bei über 80 % insgesamt sowie pro Behandlungsgruppe. Durch die Ungleichgewichte in einigen Baseline-Werten sowie die Verringerung der Patientenzahlen in der bewertungsrelevanten Subpopulation kann eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung betrug die Rücklaufquote für die EQ-5D-5L VAS im Placebo-Arm 66,7 %. Ansonsten lagen die Rücklaufquoten für die EQ-5D-5L VAS durchgehend bis einschließlich Tag 180 bei über 80 % insgesamt sowie pro Behandlungsgruppe. Durch die Ungleichgewichte in einigen Baseline-Werten sowie die Verringerung der Patientenzahlen in der bewertungsrelevanten Subpopulation kann eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Fatigue (PGI-S)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung betrug die Rücklaufquote für den PGI-S im Placebo-Arm 66,7 %. Ansonsten lagen die Rücklaufquoten für den PGI-S durchgehend bis einschließlich Tag 180 bei über 80 % insgesamt sowie pro Behandlungsgruppe. Durch die Ungleichgewichte in einigen Baseline-Werten sowie die Verringerung der Patientenzahlen in der bewertungsrelevanten Subpopulation kann eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung betrug die Rücklaufquote für den SF-36 im Placebo-Arm 66,7 %. Ansonsten lagen die Rücklaufquoten für den SF-36 durchgehend bis einschließlich Tag 180 bei über 80 % insgesamt sowie pro Behandlungsgruppe. Durch die Ungleichgewichte in einigen Baseline-Werten sowie die Verringerung der Patientenzahlen in der bewertungsrelevanten Subpopulation kann eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Nebenwirkungen (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Durch die Ungleichgewichte in einigen Baseline-Werten sowie die Verringerung der Patientenzahlen in der bewertungsrelevanten Subpopulation kann eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
