

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegcetacoplan (Aspaveli®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 3 D

Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit primärer immunkomplexvermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis (pIC-MPGN)

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	40
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	65
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	66
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	67
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	76
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	76
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	78
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	82
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	85
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	88
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	89
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	91
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	99
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	101
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	104
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	105
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	106

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	107
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Literaturangaben zur Inzidenz von pIC-MPGN und MPGN	41
Tabelle 3-2: Zusammenfassung der pIC-MPGN-Prävalenz aus den 2 Ansätzen für das Jahr 2023.....	43
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-4: Überblick zu den Herleitungsschritten der Patienten mit pIC-MPGN in der Zielpopulation pro Analysepopulation	48
Tabelle 3-5: Einschlussdiagnosen je Analysepopulation	49
Tabelle 3-6: Ausschlussdiagnosen von sekundären Erkrankungen	49
Tabelle 3-7: Ausschlussdiagnosen von sekundären Erkrankungen	51
Tabelle 3-8: Kodierungen zum Einschluss von Patienten mit einer gesicherten Diagnose durch Nierenbiopsie in der Zielpopulation.....	52
Tabelle 3-9: Kodierungen zum Ausschluss von Dialyse- und CKD5 Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 3-10: Kodierungen zum Einschluss von Patienten mit einer gesicherten Diagnose durch Nierenbiopsie in der Zielpopulation.....	54
Tabelle 3-11: Ergebnistabelle Analysepopulation A im Jahr 2023	57
Tabelle 3-12: Ergebnistabelle Analysepopulation C im Jahr 2023.....	60
Tabelle 3-13: Zusammenfassung der pIC-MPGN-Patienten in der Zielpopulation aus den 2 Analysepopulationen	63
Tabelle 3-14: Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für Pegcetacoplan (MPGN-basierter Ansatz)	64
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	66
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	77
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	79
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	81
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	82
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	84
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	85
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	86

Tabelle 3-23: EU-Risk-Management-Plan – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	102
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	105
Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	108

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1 Pathophysiologie der membranproliferativen Läsionen	17
Abbildung 3-2 Stadieneinteilung der CKD anhand der GFR und Albuminurie	22
Abbildung 3-3 Lichtmikroskopischer und immunfluoreszenzbasierter Vergleich zwischen IC-MPGN und C3G	24
Abbildung 3-4 Pathobiologisch begründete Klassifikation von membranproliferativen Läsionen.....	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%	Prozent
€	Euro
§	Paragraf
®	<i>Registered</i>
Abs.	Absatz
ACE	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i>
ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio (<i>Albumin-to-Creatinine Ratio</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
bzw.	Beziehungsweise
C	Komplementprotein (<i>Complement Component</i>)
C3G	C3-Glomerulopathie
C3GN	C3-Glomerulonephritis
C3NeF	C3 Nephritisfaktor (<i>C3 Nephritic Factor</i>)
ca.	Circa
CKD	Chronische Nierenkrankheit (<i>Chronic Kidney Disease</i>)
CKD5	CKD-Stadium 5
CNI	Calcineurin-Inhibitor
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
DDD	<i>Dense Deposit Disease</i>
Dfl.	Durchstechflaschen
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (<i>Diagnosis-related Groups</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EM	Elektronenmikroskopie

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
et al.	Und andere (et alii)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EURD	<i>European Union Reference Dates</i>
FMU	Morgenurin (<i>First Morning Urine</i> , FMU)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBM	Glomerulären Basalmembran
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GN	Glomerulonephritis
Halbs.	Halbsatz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HUS	Hämolytisches Syndrom
IC-MPGN	Immunkomplexvermittelte membranproliferative Glomerulonephritis
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification</i>

Abkürzung	Bedeutung
IF	Immunfluoreszenz
Ig	Immunglobulin
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IQR	Interquartilsabstand (<i>Interquartile Range</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVH	Intravasale Hämolyse
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
kg	Kilogramm
KHI	<i>Kidney Health Initiative</i>
LDH	Laktatdehydrogenase
LM	Lichtmikroskopie
m ²	Quadratmeter
MAC	Membran-Angriffs-Komplex (<i>Membrane Attack Complex</i>)
MAH	Zulassungsinhaber (<i>Marketing Authorisation Holder</i>)
MG	Monoklonale Gammopathie
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMF	Mycophenolatmofetil
mmol	Millimol
MPGN	Membranproliferative Glomerulonephritis
N	Anzahl der Individuen
NOS	<i>Not-otherwise-specified</i>
Nr.	Nummer
OD	<i>Orphan Drug</i>
OOM	<i>Orders of Magnitude</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	<i>Post-Authorisation Safety Study</i>
PEG	Polyethylenglykol
pIC-MPGN	Primäre immunkomplexvermittelte membranproliferative Glomerulonephritis

Abkürzung	Bedeutung
PK	Pharmakokinetik (<i>Pharmacokinetic</i>)
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PSU	Periodischer Berichte zur Aktualisierung der Sicherheit (<i>Periodic Safety Update Report</i>)
RaDaR	<i>National Registry of Rare Kidney Diseases</i>
RAS	Renin-Angiotensin-System
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
s. c.	Subkutan
S3-GN	S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	<i>Sodium-Glucose Linked Transporter-2</i>
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
u. a.	Unter anderem
uACR	Urin Albumin-Kreatinin-Ratio (<i>Urine Albumin-to-Creatinine Ratio</i>)
uPCR	Urin Protein-Kreatinin-Ratio (<i>Urine Protein-to-Creatinine Ratio</i>)
URL	<i>Uniform Resource Locator</i>
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G) oder primärer immunkomplexvermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert [1].

Das vorliegende Modul 3 D umfasst die Indikationserweiterung von Pegcetacoplan für erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit primärer IC-MPGN

(pIC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert (im Folgenden als erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN bezeichnet).

Das Anwendungsgebiet (AWG) erwachsener und jugendlicher Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert, wird in Modul 3 C beschrieben.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 hat Pegcetacoplan für das AWG der „C3-Glomerulopathie mit oder ohne Immunkomplexe“ am 11.11.2022 den *Orphan Drug* (OD)-Status durch die Europäische Kommission erhalten [2]. Der OD-Status wurde durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) im Rahmen der Zulassungserweiterung erneut bestätigt [3]. Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 1. Halbsatz (Halbs.) Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung von Pegcetacoplan (Aspaveli®) vom 15.01.2026 als belegt [4, 5]. Für Pegcetacoplan ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der VALIANT-Zulassungsstudie.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt [4]. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V) [4, 6].

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

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für die Angaben zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit OD-Status wurde das SGB V sowie die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) herangezogen [4, 6].

Angaben zum OD-Status sind dem *Orphan Maintenance Report* des COMP sowie den Zulassungsunterlagen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency, EMA*) entnommen [3, 5].

Angaben zum AWG des zu bewertenden Arzneimittels Pegcetacoplan (Aspaveli®) wurden der Fachinformation entnommen [1].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. *ASPAVELI® 1 080 mg Infusionslösung; Stand der Fachinformation: Januar 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. Europäische Kommission. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 11.11.2022 über die Ausweisung des Arzneimittels "Pegcetacoplan" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates* [online]. 2022 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221118157567/dec_157567_de.pdf.
3. European Medicines Agency. *Orphan Maintenance Assessment Report Aspaveli (pegcetacoplan) Treatment of C3 glomerulopathy with or without immune complexes EU/3/22/2716* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/aspaveli-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf-0.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit*

- neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung* [online]. 1988 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
5. European Commission. *Commission Implementing Decision of 15.01.2026 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2021)9581 final for “ASPAVELI - pegcetacoplan”, an orphan medicinal product for human use*. 2026.
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [in Kraft getreten am 18. November 2025]*. [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

MPGN

Die primäre immunkomplexvermittelte membranproliferative Glomerulonephritis (pIC-MPGN) ist eine komplexe Nierenkrankheit im Ultra-Orphan-Bereich und gehört gemeinsam mit der C3-Glomerulopathie (C3G) zu den membranproliferativen Glomerulonephritiden (MPGN). Beide Indikationen weisen ein ähnliches Krankheitsbild auf, sind allerdings unterschiedliche Erkrankungen, für deren Unterscheidung eine Immunfluoreszenz- oder Immunhistochemieanalyse in der Nierenbiopsie notwendig ist. Bei C3G zeigt eine Nierenbiopsie eine Anhäufung von Ablagerungen des Komplementproteins (*Complement Component, C*) 3 in den Glomeruli, während IC-MPGN durch gleichzeitig vorliegende Ablagerungen von C3 und Immunglobulinen (Ig) charakterisiert ist [1–4].

Bei MPGN handelt es sich um ein Muster der glomerulären Schädigung. In der Lichtmikroskopie (LM) zeichnet sich dies durch eine Zunahme der intraglomerulären Zellen und einer diffusen Verdickung der glomerulären Kapillarwände aus, wodurch die glomeruläre Basalmembran (GBM) eine „doppelte Kontur“ erhält. Außerdem ist ein Komplementverbrauch von C3 und/oder C4 häufig. Das Erscheinungsbild der MPGN kann bei vielen entzündlichen Erkrankungen nachgewiesen werden [5, 6].

Die historische Klassifikation von MPGN-Läsionen basierte auf der Lage der glomerulären Ablagerungen, identifiziert durch eine Elektronenmikroskopie (EM), und umfasste

- MPGN Typ 1 (subendotheliale und mesangiale elektronendichte Ig- und C3-Ablagerungen)
- MPGN Typ 2 (elektronendichte, intramembranöse Komplementablagerungen)
- MPGN Typ 3 (subendotheliale und subepitheliale Ablagerungen)

Diese Einteilung erwies sich jedoch als unzureichend, da sie nicht auf der Krankheitsentstehung beruhte und verschiedene pathogene Prozesse unter die Typ 1- und Typ 3-Kategorien fielen [1, 6, 7]. Im Jahr 2010 wurde eine neue Klassifikation entwickelt, die auf der pathologischen Zusammensetzung der glomerulären Ablagerungen in der Nierenbiopsie. basiert [2]. Die MPGN lässt sich heute mittels Immunfluoreszenzmikroskopie in 3 Untergruppen einteilen (Abbildung 3-1):

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

Bei der immunfluoreszenz-negativen Untergruppe lassen sich trotz im LM sichtbaren MPGN-Schädigungsmuster weder Komplement noch Ig-Ablagerungen nachweisen. Dieses Krankheitsbild kann auf eine Antiphospholipidämie, eine thrombotische Mikroangiopathie oder andere Erkrankungen zurückzuführen sein.

Bei der komplement-dominanten Untergruppe wird je nach Dominanz des entsprechenden Komplementfaktors zwischen C3- oder C4-Glomerulopathie unterschieden. Diese Bezeichnungen umfassen sowohl die *Dense Deposit Disease* (DDD) als auch die neuere Bezeichnung C3- bzw. C4-Glomerulonephritis.

Sofern neben C3-Ablagerungen ebenfalls Ig-Ablagerungen in ähnlicher oder dominanter Ausprägung nachgewiesen werden, wird von einem IC-MPGN-Muster gesprochen. Dieses kann auf verschiedene Erkrankungen zurückzuführen sein, darunter Autoimmunerkrankungen (z. B. Systemischer Lupus erythematodes, Sjögrens Syndrom), chronische Infektionen (z. B. Hepatitis B und C) oder monoklonale Gammopathien. Diese sind diagnostisch aufzuarbeiten. Können diese Erkrankungen ausgeschlossen werden, wird eine idiopathische bzw. eine primäre IC-MPGN diagnostiziert [6].

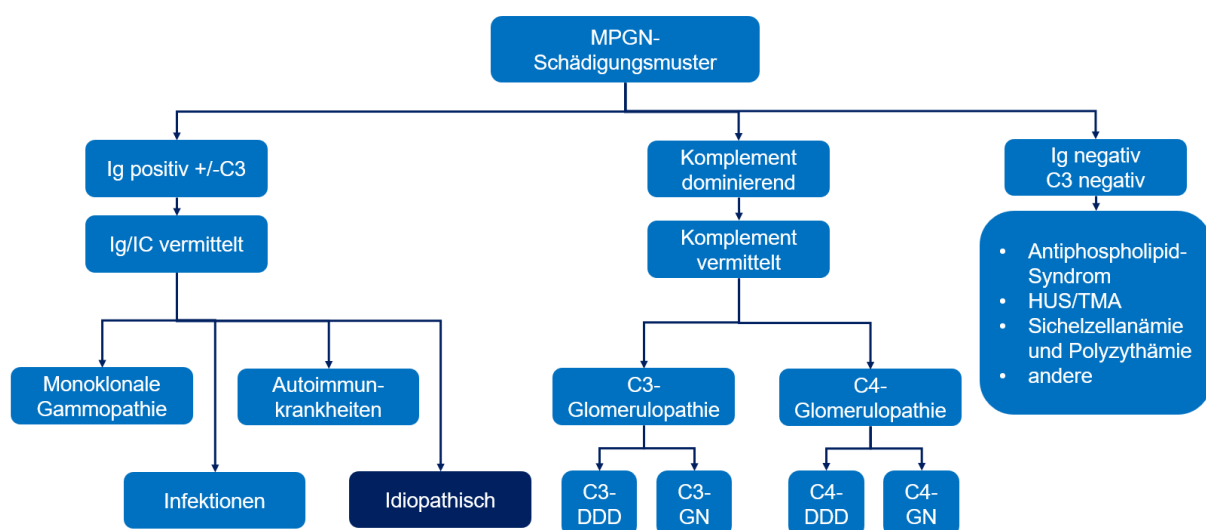


Abbildung 3-1 Pathophysiologie der membranproliferativen Läsionen

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach AWMF 2025 [6]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Überblick der Erkrankung

Die pIC-MPGN ist bedingt durch eine Dysregulation des alternativen und klassischen *Pathways* des Komplementsystems und pathologisch gekennzeichnet durch unkontrollierte Ablagerungen des Komplementproteins C3 und dessen Fragmenten, gemeinsam mit Ablagerungen von Ig bzw. Immunkomplexen an den Filtrationsmembranen in den Glomeruli. Diese Akkumulation führt zu Inflammation und Schädigung der glomerulären Membranen sowie langfristig zu einer fortschreitenden irreversiblen chronischen Nierenschädigung [5, 8, 9]. Die durch pIC-MPGN induzierte Schädigung führt bei vielen Patienten letztlich zum Nierenversagen, verbunden mit einer lebenslangen Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation. Die Nierentransplantation stellt kurzfristig die Nierenfunktion wieder her, ist jedoch keine kausalkurative Behandlung, was sich in einer hohen Rezidivrate der Erkrankung sowie einem erheblichen Risiko eines Transplantatverlusts innerhalb kurzer Zeit nach Transplantation widerspiegelt [10, 11]. Anders als bei anderen chronischen Nierenerkrankungen betrifft pIC-MPGN typischerweise junge Erwachsene. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 25 Jahren [1, 6, 12]. Patienten mit pIC-MPGN weisen die klassischen Anzeichen und Symptome einer Glomerulonephritis wie Proteinurie, Hämaturie und in fortgeschrittenen Stadien der Nierenerkrankung Hypertonie auf. Niedrige C3-Werte können in der Laboruntersuchung auf eine Komplementstörung hindeuten, stellen aber keinen hinreichenden Nachweis der pIC-MPGN dar [5].

Pathomechanismus der pIC-MPGN

Die Dysregulation des Komplementsystems spielt bei der pIC-MPGN eine zentrale pathogenetische Rolle. Das Komplementsystem ist das zentrale Bindeglied zwischen der angeborenen, unspezifischen Immunantwort und der humoralen, adaptiven Immunreaktion. Durch die Aktivierung des Komplementsystems läuft eine Kaskade proteolytischer Reaktionen ab. Zu den Hauptfunktionen des Komplementsystems zählt die Identifikation und Eliminierung von Krankheitserregern sowie die Freisetzung entzündungsfördernder Botenstoffe. Das Komplementsystem kann auf 3 verschiedene Arten aktiviert werden: durch den klassischen Weg, den Lektin-Weg und den alternativen Weg [13]. Aufgrund der Anhäufung von Ig in den Glomeruli gilt die pIC-MPGN als immunkomplexvermittelte Erkrankung bei der die Komplementaktivierung primär über den klassischen Weg erfolgt [14].

Die genauen Mechanismen, die zur Ablagerung von Ig bzw. Immunkomplexen bei der IC-MPGN führen, sind bislang nicht geklärt [3, 5]. Der Vorgang wird jedoch mit einer persistierenden Antigenämie in Verbindung gebracht, bei der zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe den klassischen Weg des Komplementsystems aktivieren. Bei sekundären Formen der IC-MPGN lassen sich die zugrundeliegenden Antigene identifizieren. Im Rahmen einer pIC-MPGN bleibt die Ursache der Antigenämie allerdings unklar [7].

Untersuchungen zeigen, dass bei der pIC-MPGN sowohl der klassische als auch der alternative Komplementweg beteiligt sein könnten. Viele Patienten mit pIC-MPGN weisen erniedrigte Serum-C3-Werte bei normalen C4-Werten auf, was auf eine Aktivierung des alternativen Wegs hindeutet [4].

Die Ursachen für die Erkrankung sind heterogen und bei vielen Patienten bislang ungeklärt. Es stehen allerdings sowohl genetische als auch erworbene Faktoren im Fokus der wissenschaftlichen Forschung zur Entstehung der pIC-MPGN. Zum einen lassen sich bei etwa 50 % der Patienten erworbene Krankheitsfaktoren nachweisen, die sich durch die Bildung von Autoantikörpern, den sogenannten C3 Nephritisfaktoren (*C3 Nephritic Factors*, C3NeFs) äußern. Diese können die Dysregulation von C3 verursachen, indem sie die C3-Konvertasen des klassischen oder alternativen Komplementwegs stabilisieren und somit dessen Aktivierung verlängern. Dies führt zu einer kontinuierlichen Umsetzung von C3, welche sich in einer reduzierten Serum-C3-Konzentration widerspiegeln kann. Die gebildeten Spaltprodukte und -fragmente lagern sich in der Niere ab [10, 14]. Demnach kommt es bei der pIC-MPGN ebenfalls zur Ablagerung von Komplementaktivierungsprodukten – insbesondere von C3-Abbauprodukten – im Glomerulus [3]. Bei 10–20 % der Patienten zeigen sich genetische Auslöser in Form von krankheitsverursachenden Mutationen in den Komplementgenen, die die Funktion von Regulatorproteinen des alternativen Komplementwegs beeinträchtigen [15]. Bisherige klinische Behandlungsempfehlungen haben keinen kausalen Bezug zur Krankheitsursache der pIC-MPGN.

Die Ansammlung von C3-Fragment-Ablagerungen ist mit der Rekrutierung und Infiltration von Entzündungszellen und terminalen Membran-Attack-Komplexen (C5b9) in und an das glomeruläre Filtrationsmembransystem verbunden. Dadurch werden Entzündungsprozesse ausgelöst, das glomeruläre Filtrationssystem gestört und geschädigt, die Zellproliferation wird induziert und eine Glomerulonephritis verursacht [7, 16, 17]. Die physiologische Funktion der fein abgestimmten Filtrationsmembran – bestehend aus Endothelzellen, GBM und Podozytenzellen – kann nicht mehr vollumfänglich erfüllt werden.

Während im gesunden Zustand niedermolekulare Stoffe, Salze und Wasser frei filtrierte und hochmolekulare Plasmaproteine wie Albumin, Globulin und Peptidhormone, zurückgehalten werden, verliert die Filtrationsbarriere infolge dieser pathologischen Prozesse ihre Funktion und Selektivität [16, 17].

Die Glomerulonephritis führt zu einer fortschreitenden Schädigung der Glomeruli und einer Ruptur der GBM, erkennbar am Austritt von Plasmaproteinen (Proteinurie), Erythrozyten (Hämaturie) und Leukozyten in den Urin. Eine ausgeprägte Schädigung der Podozyten führt zu einem erheblichen Verlust von Plasmaproteinen (insbesondere Albumin), was die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms kennzeichnet [18, 19].

Das nephrotische Syndrom ist ein Symptomkomplex bei glomerulären Erkrankungen. Es ist charakterisiert durch die Leitsymptome einer ausgeprägten Proteinurie ($> 3,5$ g/24 h) und einer daraus resultierenden Hypoalbuminämie. In fortgeschrittenen Stadien der Nierenkrankheit können zusätzlich Hyperlipidämie ggf. mit Lipidurie und Ödeme auftreten [20].

Neben dem nephrotischen Syndrom wird auch das nephritische Syndrom im Kontext der Erkrankung beschrieben. Es ist charakterisiert durch eine Mikrohämaturie, Hypertonie, Ödeme und ebenfalls eine Proteinurie, typischerweise kleiner als 3,5 g/24 h [21].

Bei der pIC-MPGN können Immunkomplexe außerdem eine akute Inflammation und Schädigung der glomerulären Kapillaren und des Mesangiums auslösen. Dies führt zu einer Einwanderung entzündlicher Zellen und zu proliferativen Veränderungen im Glomerulum. Darauf folgt eine Reparatur der Basalmembran, wobei Ablagerungen an der Kapillarwand sowie zelluläre Elemente aus Entzündungs-, Mesangial- und Endothelzellen eingeschlossen werden. Die infiltrierte, verdickte Basalmembran zeigt sich histologisch als sogenannte Doppelkontur. Zusätzlich wird eine mesangiale Expansion beobachtet, die auf eine Zunahme mesangialer Zellen, eine Infiltration durch mononukleäre Zellen sowie eine vermehrte Matrixbildung zurückgeführt wird. Chronische Verläufe sind typischerweise durch eine mesangiale Sklerose und ausgeprägte Doppelkonturen bei gleichzeitig abnehmender Zellzahl gekennzeichnet. Dies führt schließlich zu chronischen und irreversiblen Nierenschäden [7].

Klinische Manifestation und Krankheitsverlauf

Die pIC-MPGN präsentiert sich zu Beginn der Erkrankung weitgehend asymptomatisch, obwohl die pathologische Krankheitsaktivität über die Zeit weiter zunimmt. Je nach Fortschreiten der Nierenkrankheit nimmt auch die Symptomlast zu. Somit kann sich ein breites Bild an klinischer Manifestation zeigen, welche eine Mikro- oder Makrohämaturie, variabel ausgeprägte Proteinurie sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion umfassen kann. Die Proteinurie und Hämaturie reicht vom nephritischen bis zum nephrotischen Bereich [5, 10, 21, 22]. Darüber hinaus kann das Krankheitsbild extrarenale Manifestationen aufweisen, wie Ödeme, Bluthochdruck und seltener – in Folge einer Hypoalbuminämie – eine partielle Lipodystrophie sowie drusenartige Ablagerungen [8, 10, 19]. Zudem können im Zuge der Krankheitsprogression auch psychologische Symptome wie Angst, Depression und Fatigue auftreten [23, 24]. Das klinische Bild kann demnach von leichten Funktionseinschränkungen und einer asymptomatischen Proteinurie und Hämaturie, die nur im Urin nachweisbar ist, bis hin zu einer akuten Glomerulonephritis mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hypertonie reichen [25].

Auch der Krankheitsverlauf ist sehr variabel. Etwa die Hälfte der Patienten erfährt über 5–10 Jahre einen zunehmenden Verlust der Nierenfunktion bis hin zu einem Nierenversagen [10, 12, 26]. Patienten können neben einem chronisch-progredienten Krankheitsverlauf auch akute, episodische Krankheitsschübe mit Symptomverschlimmerung erleiden. Schübe treten häufig im Zusammenhang mit Infektionen auf, insbesondere bei Kindern. In einigen Fällen manifestiert sich eine rapide fortschreitende Glomerulonephritis in Kombination mit einer erheblichen glomerulären Inflammation, was eine schnelle Verschlechterung der Nierenfunktion zur Folge hat. Die relativen Häufigkeiten der unterschiedlichen Verlaufsformen sind allerdings nicht bekannt [3, 27, 28].

Die fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion wird unter dem Begriff der chronischen Nierenkrankheit (*Chronic Kidney Disease*, CKD) zusammengefasst. Nach den Leitlinien der *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) liegt eine CKD vor, wenn über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten strukturelle oder funktionelle Auffälligkeiten der Nieren bestehen, die sich negativ auf die Gesundheit auswirken.

Die Stadien der CKD werden durch die beiden Parameter der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und dem Ausmaß der Albuminurie bestimmt (Abbildung 3-2) [29]. Die Albuminurie bezeichnet – neben der übergeordneten Proteinurie – das pathologische Auftreten des hochmolekularen Plasmaproteins Albumin im Urin und dient als Marker für die Schädigung der glomerulären Filtrationsbarriere. Unter physiologischen Bedingungen wird Albumin nicht durch die Glomeruli filtriert. Sein Nachweis im Urin weist daher auf eine erhöhte Permeabilität hin. Die Quantifizierung erfolgt gemäß den Leitlinien über die Albumin-Kreatinin-Ratio (*Albumin-to-Creatinine Ratio*, ACR) bzw. Urin ACR (*Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*, uACR), die in mg/g bzw. mg/mmol Kreatinin angegeben wird [29, 30]. Je höher das Stadium der GFR (G1–G5) und je größer die Menge an Albumin im Urin (A1–A3), desto ausgeprägter ist die CKD und desto höher ist das Risiko, dass ein Patient ein Nierenversagen entwickelt. Die GFR-Stadien reichen von G1 (normal oder leicht eingeschränkt) bis G5 (Nierenversagen). Ab einer GFR unter 60 ml/min/1,73 m² über mindestens 3 Monate – entsprechend Stadium G3a – spricht man von einer CKD. Patienten erleben in der Regel ab diesem Stadium oder höher eine symptomatische Belastung. In Stadium G4 (15–29 ml/min/1,73 m²) ist die Nierenfunktion stark eingeschränkt, während Stadium G5 (unter 15 ml/min/1,73 m²) ein Nierenversagen mit Bedarf für Nierenersatztherapie kennzeichnet [29].

Patienten mit pIC-MPGN entwickeln häufig eine CKD. Eine Auswertung des *European Rare Kidney Disease*-Registers aus dem Jahr 2024 zeigt, dass bei neu diagnostizierten pIC-MPGN-Fällen rund 27,8 % im frühen CKD-Stadium 1 und 27,7 % erst in den fortgeschrittenen Stadien 4 oder 5 erfasst wurden [31].

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk. GFR, glomerular filtration rate.

Abbildung 3-2 Stadieneinteilung der CKD anhand der GFR und Albuminurie

Quelle: KDIGO 2024 [29]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Diagnose der C3G und pIC-MPGN

Die Diagnose der pIC-MPGN kann sowohl in jungen Jahren als auch erst im Erwachsenenalter gestellt werden. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei Patienten mit pIC-MPGN jedoch bei 25 Jahren [12].

Aufgrund der unspezifischen Symptome ist die Diagnose der C3G und der pIC-MPGN oft schwierig. Patienten fallen häufig im Rahmen von Routine- und Vorsorgeuntersuchungen auf oder erscheinen als Zufallsbefunde im Rahmen von Abklärung anderer Erkrankungen beim Allgemeinmediziner. Selten und erst bei fortgeschrittener (CKD-)Symptomatik stellen sich die Patienten gezielt beim Allgemeinmediziner mit dem Leitsymptom der Proteinurie vor. Aufgrund der fortgeschrittenen Gesamterkrankung werden Hypertonie, Ödeme, eine eingeschränkte Nierenfunktion und Fatigue festgestellt [6, 32, 33]. Eine ausgeprägte Hämaturie oder Ödeme mit hypertensiver, kardiorrenalener Präsentation können aufgrund ihrer Unspezifität für eine renale Erkrankung eine direkte fachärztliche Abklärung durch einen Nephrologen zunächst erschweren und stattdessen die Überweisung an urologische oder kardiologische Spezialisten begünstigen. Erst im weiteren Verlauf erfolgt typischerweise die Vorstellung

dieser Patienten bei (pädiatrischen) Nephrologen, wo eine spezifischere Diagnose einer C3G bzw. pIC-MPGN erstmalig ermöglicht wird [33].

Serum-C3-Konzentrationen sind bei 46–70 % der Patienten mit pIC-MPGN und bei 38–80 % der Patienten mit C3G niedrig und ein erster Hinweis auf die Erkrankung – sie sind allerdings nicht hinreichend für eine Diagnose [2, 4, 10]. Der Nachweis von C3G und pIC-MPGN allein anhand klinischer und laborchemischer Merkmale ist nicht möglich, da sie symptomatisch mehreren anderen glomerulären Erkrankungen ähneln. Daher erfordert eine gesicherte Diagnose einen mehrstufigen Prozess einschließlich Urinuntersuchung, serologischer Analysen, Nierenbiopsie und histologischer Auswertung des entnommenen Gewebes [16, 34].

Eine vollständige histologische Diagnostik umfasst sowohl eine LM, eine EM sowie eine Immunhistochemie. Die LM kann einer ersten Beurteilung des morphologischen Erscheinungsbildes dienen und aktive und/oder chronische Schädigungen identifizieren. Die EM wird verwendet, um die Morphologie der GBM und die Podozytenstruktur und Verteilung zu analysieren. Mittels der Immunhistochemie oder Immunfluoreszenzmikroskopie lassen sich Immunreaktionen und Immunglobulin G (IgG), Immunglobulin A (IgA), Immunglobulin M (IgM), C3, C4, C1q, Fibrin sowie andere immunologische Stoffe nachweisen [6].

Gemäß der neuen Klassifikation muss für die Diagnose, wie in Abbildung 3-3 ersichtlich, bei C3G die C3c-Immunfluoreszenzfärbung mindestens 2 Größenordnungen (*Orders of Magnitude*, OOM) intensiver sein als jeder andere Immunreaktant, wobei nur wenige oder keine Ig-Ablagerungen vorhanden sein dürfen. Für die DDD trifft das uneingeschränkt zu. Die C3GN ist hingegen oftmals schwierig von der IC-MPGN zu unterscheiden. Diese ist durch glomeruläre Ablagerungen von Immunkomplexen gekennzeichnet, die sowohl C3-Komplementproteine als auch andere Immunreaktanten (hier IgG) aufweisen [1, 35].

Bei einigen Patienten mit C3GN sind – u. a. durch ein akutes, temporäres (Infektions-) Geschehen – ebenfalls Immunkomplexe durch Ig-Färbungen in der Biopsie auffindbar. Diese verschwinden jedoch bei Abklingen eben jenes Geschehens, während die C3-Positivität, getrieben durch die C3-Dysregulation, persistiert.

Ähnlich muss auch für die eindeutige Diagnose der pIC-MPGN das Vorliegen einer sekundären Grunderkrankung wie eine monoklonale Gammopathie, Infektionen oder andere Autoimmunerkrankungen durch entsprechende Testung ausgeschlossen werden [6].

Die Mechanismen, die zur idiopathischen Ig-Ablagerung bei pIC-MPGN führen, sind nicht vollständig bekannt und könnten Autoimmunprozesse beinhalten, die zur Komplementaktivierung, insbesondere des klassischen Komplementwegs, führen. Nierenschäden und Inflammation können ebenfalls die Komplementaktivierung und/oder Ig-Ablagerung auslösen oder verstärken [3].

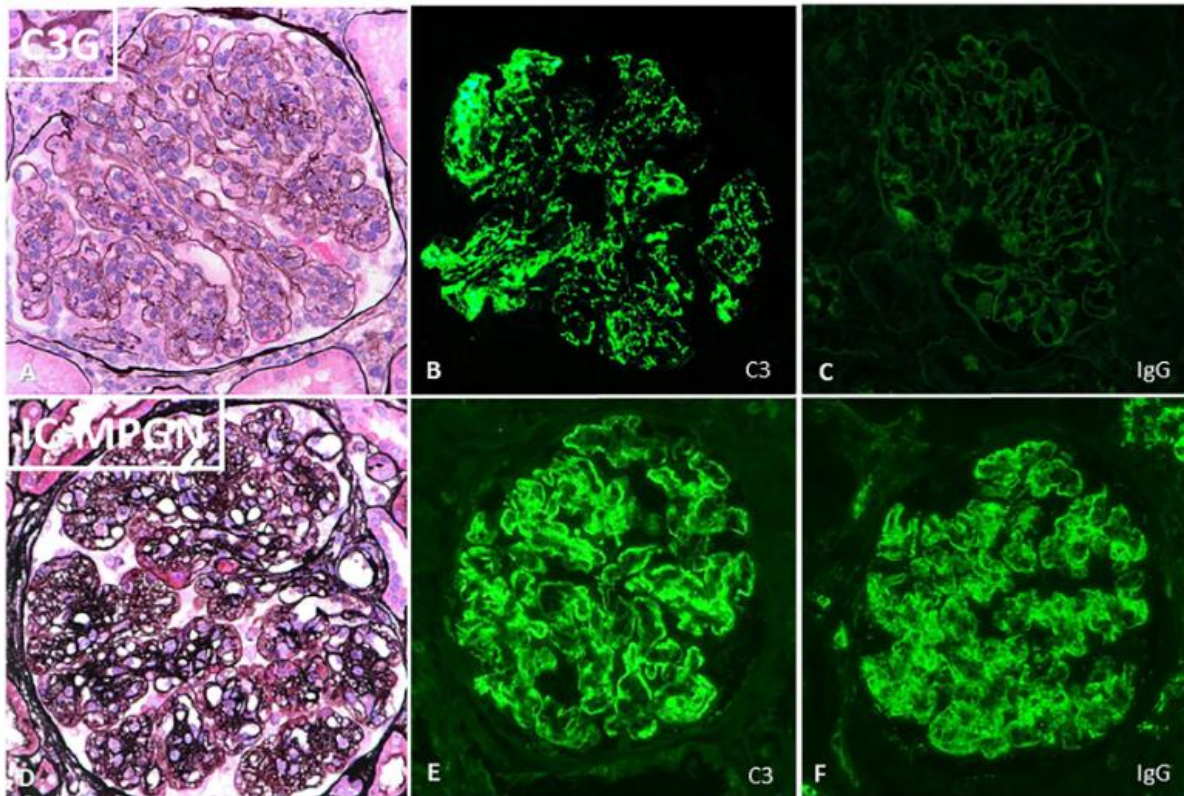


Abbildung 3-3 Lichtmikroskopischer und immunfluoreszenzbasierter Vergleich zwischen IC-MPGN und C3G

In der LM zeigen sowohl IC-MPGN als auch C3G eine glomeruläre Hyperzellularität, eine lobuläre Akzentuierung sowie eine ausgeprägte Duplikation der GBM (A, D). In der Immunfluoreszenz ist bei C3G typischerweise ausschließlich C3 oder eine C3-dominante Ablagerung nachweisbar (B), während andere Immunreaktanten (hier IgG) nur schwach oder nicht nachweisbar sind (C). IC-MPGN hingegen zeichnet sich durch eine nicht-C3-dominante Ablagerung aus (E), bei der die C3-Färbung weniger als 2 Intensitätsstufen heller ist als die anderer Immunreaktanten; hier dargestellt durch IgG (F).

Quelle: Andeen 2024 [36]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei beiden Komplement-C3-positiven Formen der MPGN gilt es, nach biopsiegesichertem Befund der C3-Färbung, ein akut- oder post-infektionsbedingtes Geschehen auszuschließen. Dies kann ebenfalls mit einer C3- oder Immunkomplexablagerung einhergehen. Typischerweise handelt es sich hierbei um ein vorübergehendes Krankheitsbild, bei dem die Therapie auf die zugrundeliegende Infektion abzielen sollte.

Die histopathologische Klassifikation der membranproliferativen Erkrankungen wird in Abbildung 3-4 zusammengefasst.

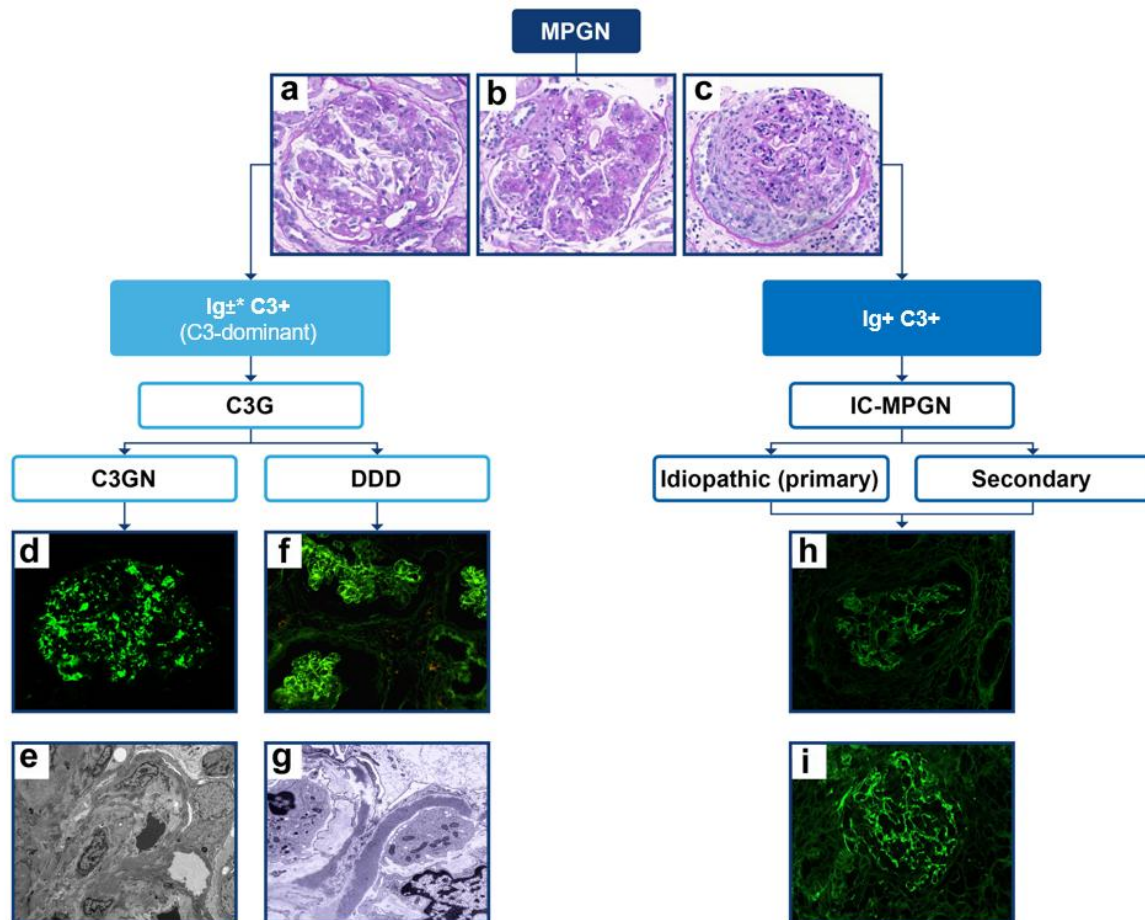


Abbildung 3-4 Pathobiologisch begründete Klassifikation von membranoproliferativen Läsionen

(a) Mesangioproliferative Schädigung; (b) klassische membranoproliferative Schädigung mit lobulärer Proliferation und Doppelkonturen in den Basalmembranen; (c) halbmondförmige Schädigung; (d) C3GN mit intensiven granulären C3-Ablagerungen in mesangialen Regionen und segmentalen Ablagerungen entlang der Kapillärwände; (e) C3GN mit elektronendichten Ablagerungen in subendothelialen, intramembranösen und mesangialen Regionen bei EM-Ansicht; (f) DDD mit mesangialer und kapillärer Färbung für C3; (g) DDD mit bandartigen Ablagerungen entlang der Lamina densa der Basalmembran; (h) IC-MPGN mit IgG-Färbung; und (i) IC-MPGN mit C3-Färbung.

* Ig-Ablagerungen können durch sekundäre Grunderkrankungen hervorgerufen werden, weshalb für eine eindeutige Diagnose eine weitere Biopsie nach 3 Monaten notwendig ist.

Quelle: Modifiziert nach Bomback 2025 [5]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Prognose der pIC-MPGN

Risikofaktoren

Ein Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter ist mit einem rascheren Fortschreiten der Erkrankung assoziiert als bei einem Beginn im Kindesalter. Patienten mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter haben ein doppelt so hohes Risiko für eine Progression zum Nierenversagen wie jene mit Krankheitsbeginn im Kindesalter [31].

Ein weiteres zentrales Verlaufsmerkmal ist die Proteinurie. Sie spiegelt die Integrität der glomerulären Filterbarriere wider. Das Ausmaß der Proteinurie ist ein starker Prädiktor für das Fortschreiten zum Nierenversagen bei vielen glomerulären Erkrankungen [37]. Deren Validität wurde auch bei der pIC-MPGN in mehreren Studien bestätigt [26, 38]. Eine Methode zur Quantifizierung ist die Bestimmung der täglichen Proteinausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin. In der klinischen Praxis wird jedoch häufig die Urin Protein-Kreatinin-Ratio (*Urine Protein-to-Creatinine Ratio*, uPCR) aus Spontan- oder Morgenurin verwendet, da dies eine zuverlässige Näherung erlaubt und einfacher durchführbar ist. Beide Methoden sind nichtinvasiv und geben Aufschluss darüber, ob pathologische Mengen an Eiweiß durch die Glomeruli in den Urin gelangen, was auf eine gestörte Barrierefunktion hindeutet.

Zur Überwachung des Krankheitsverlaufs ist neben der Proteinurie insbesondere die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*Estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) relevant. Sie bietet eine standardisierte Einschätzung der Filterleistung der Niere und gilt als etablierter Prädiktor für das Fortschreiten der Erkrankung. Ein anhaltender Rückgang der eGFR ist mit einem erhöhten Risiko für Nierenversagen verbunden. Die KDIGO-Leitlinien benennen die eGFR als zentralen Parameter zur Beurteilung der Krankheitsschwere, zur Therapiewahl und zur Überwachung des Krankheitsverlaufs bei chronischen Nierenkrankheiten [29, 39].

Langfristige Prognose

Durch die unkontrollierte Komplementaktivierung bei pIC-MPGN und der damit einhergehenden Inflammation und Vernarbung der Niere kommt es zu chronischen und irreversiblen Schädigungen im Nierengewebe. Bis zu 50 % der Patienten entwickeln innerhalb von 5–10 Jahren nach Diagnose ein Nierenversagen und benötigen eine Nierenersatztherapie in Form einer Dialyse oder einer Nierentransplantation [10, 12, 26]. Die Dialyse stellt eine lebensverlängernde Maßnahme dar, die den Ausfall der Nierenfunktion kompensieren soll. Dennoch ist die Prognose für dialysepflichtige Patienten – unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung – deutlich eingeschränkt.

Vor allem innerhalb des ersten Jahres geht die Dialysebehandlung für Patienten mit Nierenversagen mit einer Übersterblichkeit einher. In einkommensstarken Ländern wie Deutschland stirbt etwa ein Viertel der Patienten auf Hämodialyse innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn. Besonders in den ersten 3 Monaten nach Beginn der Hämodialysebehandlung ist die Mortalität der Patienten sehr hoch [40]. Das relative Sterberisiko von Hämodialysepatienten ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung etwa 20-mal höher [41].

Dieses hohe Mortalitätsrisiko bei Dialysepatienten ist – ungeachtet der zugrundeliegenden Erkrankung – vor allem durch eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen und Infektionen begründet. Bei Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, wurde eine Prävalenz von koronarer Herzkrankheit und ventrikulärer Hypertrophie von 40 % bzw. 70 % beschrieben. Insgesamt werden bei über 50 % der Dialysepatienten kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben [41]. Das hohe Infektionsrisiko ist bei Hämodialysepatienten u. a.

auf Infektionen des Dialysezugangs zurückzuführen. Allerdings besteht auch bei einer Peritonealdialyse ein erhöhtes Infektionsrisiko z. B. durch eine Peritonitis [42, 43].

Darüber hinaus sind Patienten unter chronischer Dialysebehandlung mit erheblichen therapiebedingten Komorbiditäten konfrontiert, die sich negativ auf die mentale wie auch körperliche Lebensqualität auswirken, wie z. B. Fatigue, Schmerzen, Depression und Schlafmangel [42, 44, 45]. Eine Studie zeigt, dass die Lebensqualität bei Patienten mit CKD deutlich eingeschränkt ist. Dialysepatienten weisen dabei die niedrigsten Lebensqualitätswerte auf [45].

Die Dialyse ist sehr zeitaufwändig. Bei der Zentrumsdialyse sind dreimal wöchentliche, mehrstündige Sitzungen im Dialysezentrum erforderlich. Durch diese eng getakteten Termine und verpflichtenden Lebensstilmaßnahmen wie Ernährungs- und Flüssigkeitsrestriktion nimmt die Dialyse viel Raum im Leben der Patienten ein. Dabei beschäftigen die Patienten besonders die Unannehmlichkeiten durch die Dialysetherapie, die Angst vor einer Krankheitsprogression sowie die Belastung der Angehörigen [46]. Dieser hohe Leidensdruck spiegelt sich vor allem bei Patienten, die unter Depression und Angststörungen leiden, ebenfalls in einem erhöhten Risiko für Selbstverletzung bzw. suizidale Gedanken wider [47].

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken sowie der erheblichen psychosozialen Belastungen ist die Lebenserwartung dialysepflichtiger Patienten, unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung, deutlich reduziert. Junge Patienten, die dauerhaft auf Dialyse angewiesen sind, haben eine um bis zu 40 Jahre kürzere Lebenserwartung im Vergleich zu gesunden Alterskohorten. Während die verbleibende Lebenszeit eines 20–24-jährigen Patienten ohne Nierenversagen bei etwa 62 Jahren liegt, wird die verbleibende Lebenszeit eines 20–24-jährigen Patienten mit dauerhafter Dialysebehandlung auf nur noch etwa 20,8 Jahre geschätzt [48].

Für Patienten mit pIC-MPGN, die ein Nierenversagen entwickelt haben und dialysepflichtig sind, ist die Prognose noch schlechter. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt lediglich 59 % [49]. Aufgrund der kleinen Patientenzahl ist die Evidenz zu spezifischen Komorbiditäten begrenzt. Dennoch verdeutlichen die schlechten Überlebensraten und die Tatsache, dass es sich bei pIC-MPGN häufig um eine junge Patientenpopulation handelt, die Schwere der Erkrankung.

Auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive stellt das dialysepflichtige Nierenversagen eine erhebliche Belastung dar. Eine longitudinale Analyse von Krankenkassendaten (2010–2019) zeigt, dass die jährlichen Versorgungskosten für einen Dialysepatienten in Deutschland im Durchschnitt bei 54.000 € liegen [50]. Die Kostenpauschalen für die Dialyse steigen darüber hinaus Jahr für Jahr kontinuierlich an, sodass im Jahr 2025 und den Folgejahren von noch höheren Kosten ausgegangen werden muss [51].

Eine weitere, lediglich symptomatische und nicht kurative, Möglichkeit zur Behandlung eines Nierenversagens, ist eine Transplantation. Gemäß der Richtlinie zur Organtransplantation werden Patienten auf die Warteliste aufgenommen, sobald ein Nierenversagen vorliegt, welches zur Lebenserhaltung eine chronische Dialysebehandlung erfordert. Dies entspricht

dem CKD-Stadium 5 (CKD5) [52]. Eine Nierentransplantation ist allerdings nur möglich, wenn ein passendes Spenderorgan verfügbar ist [53]. Im Jahr 2024 wurden in Deutschland 2.075 Nieren transplantiert. Hierbei stammten etwa 30 % von Lebendspenden [54]. Falls einem Patienten kein passender Lebendspender zur Verfügung steht, ist er auf ein postmortal gespendetes Organ angewiesen und wird auf die Warteliste für Nierentransplantationen gesetzt. Im Jahr 2024 warteten in Deutschland 6.397 Patienten auf eine Spenderniere [55]. Die Wartezeit für eine postmortale Spende ist erheblich und aufgrund der unterschiedlichen Vergaberegeln stark altersabhängig. Gemäß einer Analyse des nationalen Transplantationsregisters betrug die Wartezeit auf eine Nierentransplantation in Deutschland im Median 1,7 Jahre bei unter 18-Jährigen, 7,0 Jahre bei 18–64-Jährigen und 3,8 Jahre bei Personen ab 65 Jahren [56]. Je länger die Wartezeit, desto mehr verstärken sich bei Patienten starke negative Gefühle wie Hoffnungslosigkeit und Angst vor dem Tod. Darüber hinaus können die Erfolgsaussichten einer Transplantation die Organvergabe stark beeinflussen [57].

Durch das Vorliegen einer nicht heilbaren Erkrankung bzw. bei einer Diagnose, die den längerfristigen Transplantationserfolg direkt infrage stellt, können Patienten depriorisiert oder sogar für eine Transplantation ausgeschlossen werden [58]. Aber auch das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im Rahmen einer Dialysebehandlung steigt über den Zeitverlauf erheblich, sodass Patienten mit langer Dialysehistorie möglicherweise nicht mehr für eine Transplantation geeignet sind. Untersuchungen zeigen, dass eine längere Dialysedauer mit einem erhöhten Risiko einer Abstoßung des Allograft verbunden ist [59, 60]. Die lange Wartezeit und die geringe Anzahl an Spenderorganen führt dazu, dass jedes Jahr viele Patienten auf der Warteliste ohne Transplantationsangebot versterben. Allein 2024 verstarben 253 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation [61].

Darüber hinaus sind mit dem Eingriff nicht nur Operationsrisiken und potenzielle Abstoßungsreaktionen verbunden, sondern auch eine lebenslange, immunsuppressive Therapie, die ihrerseits langfristige Nebenwirkungen mit sich bringen kann [53]. Transplantierte Patienten zeigen weniger und schwächer ausgeprägte Symptome sowie eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu Dialysepatienten – diese bleibt jedoch hinter der Lebensqualität von Menschen ohne CKD zurück [45]. Gleichzeitig geht die Transplantation im Vergleich zur Dialyse mit einer signifikant längeren Lebenserwartung einher. Die durchschnittliche Restlebenszeit transplantierte Patienten mit Nierenversagen bleibt allerdings im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weiterhin um bis zu 20 Jahre reduziert [48].

Die Nierentransplantation ist keine kurative Behandlungsoption für Patienten mit pIC-MPGN, da die systemische Komplementdysregulation sowohl in nativen als auch transplantierten Nieren die Ablagerung von C3-Fragmenten verursacht und so zu Inflammation und irreversiblen Schäden führt. Es besteht dadurch ein nicht unerhebliches Risiko für ein Wiederauftreten der Erkrankung nach Transplantation und damit dem Verlust des Transplantats.

Ein Rezidiv kann trotz des Einsatzes immunsuppressiver Therapien in einigen Fällen fast unmittelbar nach der Transplantation, auftreten [28, 62] Aufgrund von Krankheitsrezidiven geht die pIC-MPGN mit signifikant höheren Raten von Transplantatverlust im Vergleich zu

anderen Glomerulonephritiden einher [49, 63]. Innerhalb eines Zeitraums von 5–10 Jahren wird eine Verlustrate von bis zu 50 % berichtet [10]. Im Rahmen einer Auswertung des britischen *National Registry of Rare Kidney Diseases* (RaDaR) verloren Patienten mit pIC-MPGN im Median nach 6,0 Jahren (Interquartilsabstand (*Interquartile Range*, IQR): 4,7–11,9 Jahre) ihr Transplantat [38]. Das hohe Rezidivrisiko bei pIC-MPGN führt dazu, dass einige Patienten im Krankheitsverlauf mehrere Nierentransplantationen benötigen [12, 64]. Für Folgetransplantationen zeigt sich eine besonders ungünstige Prognose. Die mediane Zeit bis zum Transplantatverlust beträgt lediglich 3,3 Jahre, was die schlechte Langzeitperspektive für diese Patientengruppe verdeutlicht [12].

Auch das Mortalitätsrisiko nach einer Transplantation ist für Patienten mit pIC-MPGN erhöht. Eine Nierentransplantation bei Patienten mit pIC-MPGN ist mit einem 76 % höheren Sterberisiko, verglichen mit anderen Nephropathien, verbunden [65]. In einer Auswertung eines Schweizer Registers verstarben 14 % der Patienten mit C3G oder pIC-MPGN nach einer medianen Zeit von 4,6 Jahren nach einer Nierentransplantation, wobei das Wiederauftreten der Erkrankung der entscheidende Faktor für die schlechtere Prognose darstellt [63].

Demnach ist für die Prognose von Patienten mit pIC-MPGN eine kausale und anhaltende Kontrolle der Krankheitsursache entscheidend. Diese kann ausschließlich durch eine krankheitsmodifizierende Therapie erreicht werden.

Beschreibung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pegcetacoplan in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert, umfasst gemäß dem zugelassenen AWG erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G oder pIC-MPGN. Pegcetacoplan kann sowohl bei nativen wie auch transplantierten Patienten eingesetzt werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Krankheitslast

Die pIC-MPGN ist eine chronisch-progrediente Nierenkrankheit im Ultra-Orphan-Bereich, die mit einer erheblichen Krankheitslast einhergeht. Die Erkrankung präsentiert sich zu Beginn weitgehend asymptomatisch, obwohl die pathologische Krankheitsaktivität über die Zeit weiter

zunimmt. Mit fortschreitender Nierenschädigung nimmt die Symptomlast zu und es zeigen sich heterogene Krankheitsverläufe mit einer Vielzahl renaler und extrarenaler Symptome, darunter nephrotisches und nephritisches Syndrom, Mikro- oder Makrohämaturie, arterielle Hypertonie, periphere Ödeme und Fatigue [5, 10, 21, 22, 24, 25].

Etablierte diagnostische Parameter für die Prognose sind die Proteinurie und eine reduzierte eGFR. Beide Parameter gelten als starke Prädiktoren für eine ungünstige Nierenprognose und sind als wichtige Surrogatendpunkte in klinischen Studien anerkannt. Niedrige C3-Werte in der Laboruntersuchung sind ein hinreichender Nachweis auf eine Komplementstörung, erweisen sich aber nicht als notwendiges Charakteristikum der Erkrankung [10, 12, 19, 66, 67].

Die erhebliche Krankheitslast von Jugendlichen und Erwachsenen mit pIC-MPGN wird vor allem durch das Fehlen gezielter, krankheitsmodifizierender Therapien bestimmt, die die zugrundeliegenden Ursachen der Erkrankung behandeln und so das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder sogar aufhalten können. Derzeit verfügbare Therapieoptionen sind meist auf die Symptomkontrolle sowie auf die, mit der jeweiligen Erkrankung assoziierten, entzündlichen Prozesse ausgerichtet. Sie sind mit bedeutenden Nebenwirkungen verbunden und bieten nur eine unspezifische, unvorhersehbare oder ungenügende Wirksamkeit in Bezug auf eine Verhinderung der Krankheitsprogression. In der Folge erleiden Patienten einen irreversiblen Verlust der Nierenfunktion und mittel- oder langfristig ein Nierenversagen [3, 28, 39]. Die fortschreitende Natur der Erkrankung und die belastenden Symptome stellen zudem eine große Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen und psychische Belastung sowohl für Patienten als auch für Angehörige dar [23, 24, 64].

Chronische Nierenkrankheiten wie pIC-MPGN sind zudem mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz assoziiert, die wiederum das Fortschreiten zum Nierenversagen beschleunigen können [41, 68–71]. Im Zuge dessen werden Patienten ein Leben lang dialysepflichtig oder benötigen eine oder sogar mehrere Nierentransplantationen. Sowohl das fortgeschrittene Stadium der pIC-MPGN als auch die Therapieoptionen bei Nierenversagen wie Dialyse und Nierentransplantation gehen mit einer erheblichen Belastung durch Symptome wie Fatigue, Schmerzen und Depression sowie signifikanten Einschränkungen der Lebensqualität einher [42, 44, 45]. Die Heilung des pathologischen Mechanismus ist dadurch allerdings nicht möglich [3]. Zudem werden pIC-MPGN-Patienten aufgrund des hohen Rezidivrisikos und der Gefahr eines Allotransplantatverlusts auf Transplantationslisten oftmals depriorisiert. Auch pädiatrische Nephrologen zögern deshalb, Patienten für eine Lebendspende zu empfehlen [64].

Das hohe Risiko eines Krankheitsrezidivs sowie die geringe Transplantatüberlebensrate verstärken die klinische Belastung erheblich, da Patienten im Verlauf ihres Lebens wiederkehrend mit ihrer Erkrankung und den damit verbundenen Herausforderungen konfrontiert werden. In vielen Fällen sind mehrere Transplantationen erforderlich [12, 64].

Darüber hinaus stehen für Patienten mit rezidivierter Erkrankung nach einer Transplantation bislang keine wirksamen Behandlungsoptionen zur Verfügung [5, 62, 72]. Gerade auch für diese Patienten besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapien, die die

Nierenfunktion möglichst lange erhalten und nach einer Transplantation, den Organerhalt bestmöglich sicherstellen.

Die hohe Krankheitslast spiegelt sich nicht zuletzt in einer erhöhten Mortalität wider. Das Mortalitätsrisiko ist bei Patienten mit C3G und pIC-MPGN im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um etwa 21 % erhöht [73, 74].

Therapieziele

Da es sich bei pIC-MPGN um eine nicht heilbare und fortschreitende Erkrankung handelt, konzentriert sich das Behandlungsziel bislang auf die Krankheitskontrolle und die Linderung der Symptome. Der Erhalt der Nierenfunktion und die Verzögerung eines Nierenversagens sind wichtige Therapieziele, die durch die aktuellen Therapieoptionen nicht kausal adressiert oder beeinflusst werden können. Die wichtigsten Prädiktoren für das Fortschreiten der Erkrankung sind der Grad der Nierenschädigung (gemessen anhand der Proteinurie), die Nierenfunktion (gemessen anhand des eGFR) und das Ausmaß glomerulärer Ablagerungen [12, 37, 66, 75, 76].

Die **Proteinurie** ist ein klinisch relevanter und validierter Surrogatendpunkt für die langfristige Nierenfunktion bei pIC-MPGN [67]. Eine Verringerung der Proteinurie ist bei pIC-MPGN-Patienten mit einem geringeren Risiko für ein Fortschreiten zum Nierenversagen verbunden [12, 26, 37]. Caravaca-Fontàn et al. konnten zeigen, dass eine $\geq 50\%$ ige Verringerung der Proteinurie das Risiko eines Nierenversagens bei pIC-MPGN-Patienten signifikant verringert. Diese klinische Relevanz wurde bereits innerhalb von kurzen Zeiträumen (nach 6 oder 12 Monaten) bestätigt [26]. Auch in den Leitlinien wird eine Abnahme der Proteinurie um 50 % gegenüber dem Ausgangswert als Indikator für das Therapieansprechen und eine Stabilisierung der Nierenfunktion bei glomerulären Erkrankungen benannt [6].

Eine dauerhafte Proteinurie unterhalb von 1 g/Tag ist mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert und sollte nach Expertenmeinung als Therapieziel angestrebt werden [26, 67].

Neben der Proteinurie, kann auch die uPCR als Prädiktor dienen. Patienten, die nach 12 Monaten ein Morgenurin (*First Morning Urine*, FMU)-uPCR von $< 0,88$ g/g (< 100 mg/mol) (Baseline: 3.8 g/g (IQR: 1.3–7.2)) aufwiesen, haben ein wesentlich geringeres Risiko für ein Nierenversagen [12].

Ähnlich wie die Proteinurie hat sich auch die eGFR als prognostischer Marker für den Krankheitsverlauf erwiesen. Daher gilt die eGFR als Goldstandard zur Beurteilung des Gesamtrisikos für ungünstige Nierenverläufe bei glomerulären Erkrankungen [37].

Ein **stabiler oder positiver Verlauf der eGFR** gilt als Hinweis auf eine Stabilisierung der Nierenfunktion und ist mit günstigeren klinischen Verläufen assoziiert [6]. Bei Patienten mit pIC-MPGN konnte gezeigt werden, dass eine stabilisierte oder zunehmende eGFR über die Zeit mit einem reduzierten Risiko für das Fortschreiten der Nierenkrankheit einhergeht [12]. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Veränderung der eGFR in den ersten

2 Jahren nach Diagnosestellung und dem Risiko für Nierenversagen festgestellt werden. Im Vergleich zu einem stabilen eGFR-Verlauf war eine negative Differenz von $-6 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{Jahr}$ mit einem signifikant erhöhten Risiko für Nierenversagen assoziiert. Demgegenüber war ein positiver eGFR-Verlauf von $+2 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{Jahr}$ mit einem signifikant geringeren Risiko für das Auftreten von Nierenversagen verbunden [12]. Diese Ergebnisse unterstreichen die prognostische Relevanz der eGFR-Dynamik in den ersten Jahren nach Diagnosestellung und legen nahe, dass eine Stabilisierung der Nierenfunktion ein wichtiges therapeutisches Ziel darstellt. Als klinisch relevantes Ergebnis wird eine Stabilisierung der Nierenfunktion mit eGFR-Reduktion von $\leq 15 \%$ gegenüber Baseline gewertet, da dieser Schwellenwert zur Abgrenzung zwischen stabiler und progredienter Krankheitsentwicklung klinisch etabliert ist.

Während Proteinurie/uPCR und eGFR wichtige Parameter zur Überwachung der Nierenfunktion darstellen, liefern sie keine Informationen über die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung. Neben klinischen Variablen sind daher auch histopathologische Veränderungen relevante Faktoren, die das Fortschreiten der Erkrankung und somit das Erreichen der Therapieziele beeinflussen können.

Die mittels C3c-Färbung nachgewiesenen **C3-Ablagerungen** sind direkt mit der Pathophysiologie der pIC-MPGN verknüpft und gelten als kausal für die Nierenschädigung [3]. Die C3c-Färbung zeigt, ob die dysregulierte Komplementaktivierung – also der krankheitsauslösende Mechanismus – noch aktiv ist oder durch die Therapie kontrolliert wird. Für Arzneimittel, die auf die Inhibition der C3-Aktivierung abzielen, deutet eine Reduktion der C3c-Färbung im Nierengewebe darauf hin, dass die Therapie gezielt auf die Krankheitsursache einwirken kann. Somit kann der Wirkmechanismus und ein direkter Nachweis der pharmakologischen Aktivität bestätigt werden. Durch die Kombination dieser Parameter lässt sich die Krankheitsaktivität umfassend beurteilen [37]. Die immunhistochemische Färbung von C3c in der Nierenbiopsie ermöglicht die direkte Visualisierung glomerulärer Komplementablagerungen. Veränderungen im C3G-Histologie-Index können somit wertvolle Hinweise auf den Krankheitsverlauf liefern. Der Index quantifiziert u. a. die Aktivität der Erkrankung anhand von Biopsiedaten und erweist sich als starker Prädiktor für das Fortschreiten zur chronischen Nierenkrankheit oder zum Nierenversagen [77]. Erkenntnisse zu verwandten Erkrankungen wie Lupusnephritis sowie experimentelle Modelle deuten darauf hin, dass bereits nach 6 Monaten relevante Veränderungen im Aktivitätsindex erkennbar sein können. Trotz offener Fragen zur Messgenauigkeit und Veränderungssensitivität zeigt der Aktivitätsindex hohes Potenzial als diagnostisches und prognostisches Instrument zur Beurteilung von Krankheitsaktivität und Therapieansprechen [37].

Im Rahmen der *Kidney Health Initiative* (KHI) wurde ein Positionspapier erstellt, um die Evidenzlage hinsichtlich vordefinierter Endpunkte in klinischen Studien zu bewerten und überzeugende Wirksamkeitsnachweise für therapeutische Interventionen zur Behandlung der C3G zu identifizieren. Die Expertengruppe kam zu dem Schluss, dass der Nachweis eines günstigen Behandlungseffekts in Bezug auf alle 3 Endpunkte – Proteinurie, eGRF und das

Ausmaß glomerulärer Ablagerungen – eine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit einer Therapie liefern kann [37].

Für verwandte Krankheitsbilder wie pIC-MPGN wurden bislang keine spezifischen Endpunkte zur Bewertung der Komplementinhibition definiert [37]. Die Übertragung der Therapieziele von C3G auf pIC-MPGN ist jedoch aufgrund der gemeinsamen pathophysiologischen Grundlage gerechtfertigt, da die Überaktivierung des Komplementsystems mit unkontrollierter C3-Aktivierung in beiden Erkrankungen eine zentrale Rolle spielt [78]. Aus diesem Grund werden derzeit die für C3G etablierten Therapieziele auch für pIC-MPGN herangezogen – ein Ansatz, der in der Literatur bereits bestätigt wurde [76].

Bisherige Therapieoptionen

Die aktuellen Behandlungsoptionen sind der S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN) unter Federführung der deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) und der internationalen KDIGO-Leitlinie *Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases* entnommen und werden im nachfolgenden Abschnitt zusammengefasst. Generell sind die Empfehlungen der deutschen Leitlinie an die Empfehlungen der internationalen Leitlinie adaptiert und damit weitgehend kongruent [6, 39].

Die Leitlinienempfehlungen für pIC-MPGN basieren auf sehr niedriger Evidenz, die sich hauptsächlich auf klinischer Erfahrung und Expertenmeinungen begründet. Die Behandlung der Symptome erfolgt dabei individuell je nach Ausmaß der Proteinurie, der Nierenfunktionsstörung und der pathologischen Krankheitsaktivität. Bisher werden in den Leitlinien keine kausal krankheitsmodifizierenden Therapien zur Behandlung der pIC-MPGN empfohlen. Um das Vorliegen einer primären IC-MPGN zu sichern, wird zunächst empfohlen einen möglichen zugrundeliegenden Auslöser der Erkrankung auszuschließen. Bei einer sekundären Erkrankung soll sich die Behandlung auf die ursächliche Grunderkrankung ausrichten [6].

Supportive Therapie

Alle Patienten sollen eine Supportivtherapie, entsprechend der Behandlung der chronischen Nierenkrankheit (CKD-Therapie), erhalten. Patienten profitieren von einer umfassenden supportiven Therapie, die darauf abzielt, Komplikationen wie Ödeme, Proteinurie, Hypertonie, Dyslipidämie und Hyperkoagulabilität zu mindern. Diese Maßnahmen helfen, die Krankheitsprogression zu verlangsamen und das kardiovaskuläre Risiko für Schlaganfall, Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit zu senken.

Als Basis wird hierzu allen Patienten eine Änderung des Lebensstils empfohlen. Dies umfasst eine Gewichtsregulierung, regelmäßige körperliche Betätigung, Nikotinkarenz sowie eine Ernährungsumstellung in Kombination mit einer Reduktion der Salzzufuhr [6]. Des Weiteren können Patienten von medikamentösen Begleittherapien profitieren. Der Einsatz von Schleifendiuretika wird als Erstlinientherapie zur Behandlung des nephrotischen Ödems angesehen. Zur Behandlung der Proteinurie und der Hypertonie wird eine nephroprotektive

Therapie, bestehend aus RAS-Hemmern wie einem *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE)-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) in Kombination mit einem *Sodium-Glucose Linked Transporter-2* (SGLT-2)-Hemmer, empfohlen. Bei Patienten mit einer persistierenden Hyperlipidämie sollte unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Risikos und weiteren Risikofaktoren eine Statintherapie erfolgen. Aufgrund des klinisch signifikant erhöhten Thromboserisikos bei Patienten mit nephrotischem Syndrom sollte außerdem bei ausgeprägter Hypalbuminämie eine Antikoagulation in Betracht gezogen werden [6].

Bei der Behandlung mit Diuretika sind Elektrolytentgleisungen zu beachten, welche zu lebensbedrohlichen Hyponatriämien und Hypokaliämien führen können. Unter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB können Hyperkaliämien auftreten, welche mit Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand und plötzlichem Herztod einhergehen können. Eine Behandlung mit diesen Wirkstoffen ist daher labortechnisch kontinuierlich zu überwachen [6, 79].

Immunsuppressive Therapie

Eine Immunsuppression ist gemäß der Leitlinie nur bei entzündlicher oder immunologischer Aktivität der pIC-MPGN indiziert, welche durch eine Nierenbiopsie nachzuweisen ist [6].

Es wurde festgestellt, dass bei Patienten mit einer indolenten Erkrankung die Diagnose oft erst spät im Krankheitsverlauf gestellt wird, wenn eine aktive Inflammation bereits abgeklungen ist. Diese Patienten weisen ein unauffälliges Urinsediment, variable Proteinurie und eingeschränkte Nierenfunktion auf. Bei fortgeschrittener Nierenkrankheit und schwerer tubulointerstitieller Fibrose ist die Wahrscheinlichkeit geringer, dass eine immunsuppressive Therapie von Nutzen ist, selbst wenn noch eine aktive Inflammation vorliegt [6].

Bei Patienten mit pIC-MPGN, die eine erhebliche Proteinurie, ein aktives Sediment und/oder eine reduzierte GFR aufweisen (ohne nachgewiesene Halbmonde in der Biopsie), sollte eine zeitlich begrenzte Behandlung mit Glukokortikoiden und ggf. eine zusätzliche immunsuppressive Therapie in Erwägung gezogen werden [6]. Es gibt allerdings keine Belege dafür, dass eine immunsuppressive Therapie wirksam ist. Das Wiederauftreten der pIC-MPGN nach einer Nierentransplantation, trotz einer immunsuppressiven Therapie, ist ein Argument gegen eine Wirkung von Immunsuppressiva auf den primären Treiber von pIC-MPGN [3, 28].

Aufgrund des möglichen Fortschreitens der Krankheit wird eine regelmäßige Überwachung des Serumkreatinins, der Proteinurie und der Urinanalyse empfohlen. Für Kinder, die nicht an einem nephrotischen Syndrom leiden, gibt es keine Daten, die den Schwellenwert für den Beginn einer Immunsuppression festlegen. In der Praxis kann diese bei Kindern jedoch bei niedrigeren Proteinuriewerten eingeleitet werden als bei Erwachsenen, wobei Mycophenolatmofetil (MMF) als glukokortikoidsparende Option bevorzugt wird. Prednisolon oder ein Äquivalent kann in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag (maximal 60–80 mg/Tag) über 12–16 Wochen verabreicht werden. Patienten, die auf die Anfangstherapie mit einer Stabilisierung oder Verbesserung der Nierenfunktion oder einer Verringerung der Proteinurie um 30 % ansprechen, sollten Prednisolon schrittweise reduzieren und absetzen. Bei Patienten,

die nach dieser Zeit keine ausreichende Verbesserung zeigen, sollte die Prednisolondosis auf 20 mg/Tag reduziert und MMF hinzugefügt werden [6].

Immunsuppressive Therapien gehen – insbesondere bei langfristiger Anwendung – häufig mit diversen Nebenwirkungen einher. Glukokortikoide und MMF sind mit einer Vielzahl schwerwiegender Komplikationen verbunden, darunter Knochenerkrankungen, Blutzuckerentgleisungen, Übergewicht, Bluthochdruck, psychische Störungen, gastrointestinale Blutungen, Katarakte sowie ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bei der Behandlung mit MMF stellen neben Übelkeit und Diarrhö virale Infektionen ein besonderes Risiko dar [39, 80].

Wenn nach 6–12 Monaten keine Verbesserung eintritt, sollte die Therapie abgebrochen und eine erneute Nierenbiopsie erwogen werden. Bei weiterhin aktiver Erkrankung könnte eine Behandlung mit Cyclophosphamid oder Rituximab in Betracht gezogen werden [6].

Die Anwendung von Rituximab ist jedoch mit infusionsbedingten Reaktionen assoziiert, die in Einzelfällen schwer verlaufen und bis zur Anaphylaxie reichen können. Eine längerfristige Therapie kann insbesondere bei älteren Patienten oder bei vorbestehender Hypogammaglobulinämie zu einer weiteren Reduktion der Ig-Spiegel führen. Dies erhöht das Risiko für bakterielle Infektionen signifikant. Die Behandlung mit Cyclophosphamid ist mit einer Reihe besonders schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden. Viele dieser unerwünschten Wirkungen treten bereits früh während der Behandlung auf, darunter Knochenmarkssuppression, Infektionen, hämorrhagische Zystitis und Unfruchtbarkeit. Andere Komplikationen können jedoch erst mehr als 10 Jahre nach Beendigung der Therapie auftreten – insbesondere das erhöhte Risiko für maligne Erkrankungen [39, 80].

Patienten mit einer Kontraindikation für Glukokortikoide können mit einem Calcineurin-Inhibitor (CNI) wie Tacrolimus oder Ciclosporin behandelt werden. Es wird davon abgeraten, Glukokortikoide langfristig zu verwenden, wenn eine glukokortikoidsparende Option verfügbar ist, insbesondere bei Kindern [6]. CNI stellen außerdem die Grundlage der immunsuppressiven Therapie nach einer Nierentransplantation dar. Diese Wirkstoffklasse wird im Rahmen der lebenslangen Behandlung mit einer Reihe an schweren Nebenwirkungen assoziiert [81]. CNI sind potenziell nephrotoxisch und gehen häufig mit metabolischen Nebenwirkungen wie Hypertonie, Hyperlipidämie sowie die Entwicklung eines Diabetes mellitus einher [39, 80].

Bei anhaltender Krankheitsaktivität trotz mindestens 6 Monaten MMF plus niedrig dosiertem Prednisolon oder nach 3–6 Monaten Cyclophosphamid plus Prednisolon oder Rituximab sollten Glukokortikoide und Immunsuppression abgesetzt und die supportive Therapie fortgesetzt werden [6].

Patienten mit schnell fortschreitender pIC-MPGN, bei denen Halbmonde in der Biopsie nachgewiesen wurden, sollten mit hochdosierten Glukokortikoiden (Methylprednisolon (1–3 g, intravenös) gefolgt von oralen Glukokortikoiden und oralem Cyclophosphamid behandelt werden. Bei Kindern und Jugendlichen wird Rituximab bevorzugt [6].

Wenn Patienten auf die empfohlenen Behandlungsansätze nicht ansprechen, sollten sie – sofern verfügbar – für eine klinische Studie in Betracht gezogen werden [6].

Aufgrund der Gefahr der Reaktivierung müssen Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden sollen, vor Therapiebeginn ein Screening auf unerkannte, latente Infektionen wie Hepatitis B und C, humanes Immundefizienz-Virus (HIV) sowie Syphilis und Tuberkulose erhalten. Darüber hinaus ist eine Immunisierung vor Infektionen wie Pneumokokken, Herpes Zoster, Influenza und ggf. Hepatitis B sinnvoll [6].

Komplementinhibitoren

Es gibt bis dato noch keine zugelassenen Therapien zur Behandlung der pIC-MPGN, allerdings befinden sich weitere komplementinhibierende Behandlungsansätze in der Indikation in der Entwicklung und werden derzeit in klinischen Studien getestet.

Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung (S3 und KDIGO) lagen die Ergebnisse der Phase-III-Studie sowie die Zulassung für Pegcetacoplan noch nicht vor. Es wird bislang keine Empfehlung abgegeben [6]. Allerdings ist Pegcetacoplan der einzige, spezifisch für die Behandlung der pIC-MPGN zugelassene, Komplementinhibitor.

Aufgrund der limitierten und ausschließlich symptom-basierten Therapiemöglichkeiten besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen, verträglichen und vor allem zielgerichteten Therapien, die erwachsene wie jugendliche Patienten mit sowohl nativen als auch mit transplantierten Nieren vor anhaltenden Schäden durch eine Komplementhyperaktivität schützen können, um einem Nierenversagen vorzubeugen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pegcetacoplan

Mit Pegcetacoplan ist eine neue und wirksame Therapie zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN verfügbar.

Insgesamt zeichnet sich Pegcetacoplan durch folgende Merkmale aus:

- Pegcetacoplan stellt eine zielgerichtete Therapieoption für ein breites und bisher noch nicht adressiertes Patientenkollektiv dar.
- Mit Pegcetacoplan ist eine ganzheitliche Kontrolle der C3-Überaktivierung möglich:
- Pegcetacoplan ist die einzige krankheitsmodifizierende Therapie, bei der alle zentralen Therapieziele – histologisch, funktionell und klinisch – in einer kontrollierten, klinischen Studie erreicht wurden. Im Rahmen der VALIANT-Studie werden folgende eindrucksvolle Ergebnisse gezeigt (siehe Modul 4):
 - Die krankheitsrelevante Komplementaktivierung im Nierengewebe wird durch die Auflösung der C3c-Ablagerungen zu Woche 26 an den Filtrationsmembranen in den Glomeruli wirksam reduziert.

- Die *Proteinurie* erreicht klinisch relevante Zielwerte von < 1 g/Tag, $< 0,88$ g/g oder eine Reduktion der *Proteinurie* um ≥ 50 % im Vergleich zum Behandlungsbeginn.
- Die Nierenfunktion wird erfolgreich stabilisiert, wobei sich der *eGFR*-Wert um nicht mehr als 15 % gegenüber dem Ausgangswert verschlechtert.
- Pegcetacoplan zeigt ein hervorragendes Verträglichkeitsprofil auf Placebo-Niveau.
- Pegcetacoplan ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens anerkannt.

Zielgerichtete Therapieoption für ein breites und bisher noch nicht adressiertes Patientenkollektiv

Der Komplementinhibitor Pegcetacoplan stellt derzeit die einzige Therapieoption für erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN dar, die in einer kontrollierten, klinischen Studie eine umfassende und gezielte Hemmung des Komplementsystems nachweisen konnte. Die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan wurde im Rahmen der VALIANT-Studie auch für die hochvulnerablen Patientengruppen der transplantierten oder immunsupprimierten Patienten mit pIC-MPGN gezeigt.

Ganzheitliche Kontrolle der Komplementsystemaktivierung

Pegcetacoplan ist ein C3-Inhibitor, der eine ganzheitliche Kontrolle der C3-Überaktivierung ausübt. Durch die Bindung und Hemmung des zentralen Komplementfaktors C3 wird dessen Aktivität und dessen Ablagerung in den Glomeruli als krankheitstreibende Ursache kausal unterbunden. Die zentrale Komplementhemmung führt darüber hinaus dazu, dass weitere Komplementaktivierungen, insbesondere des klassischen Komplementweges, unterbunden werden und so dem inflammationstreibenden Effekt von Immunkomplexablagerungen, u. a. relevant bei der pIC-MPGN, wirkungsvoll entgegengewirkt wird. So können renale Inflammation reduziert, die Nierenfunktion erhalten, das irreversible Fortschreiten der chronischen Nierenkrankheit gestoppt und die Nierenlebenszeit verlängert werden.

Pegcetacoplan wirkt dabei auf allen 3 Wegen des Komplementsystems (klassisch, Lektin-vermittelt und alternativ), hemmt so zentral die Komplementkaskade und reduziert die Entzündungsreaktion, die zur Nierenschädigung beiträgt. Der Wirkmechanismus umfasst eine:

- Bindung an C3 und C3b, dadurch Verhinderung der Spaltung von C3 in C3a und C3b
- Hemmung der C3-Konvertase des alternativen Komplementwegs (C3bBb) durch Bindung an C3b
- Blockade der Bildung der C3-Konvertase, um die Verstärkung der Kaskade zu verhindern

- Reduzierung von C3b-Ablagerungen, um die Aktivierung nachgeschalteter Effektoren der Komplementaktivierung und Entzündungsprozesse in den Glomeruli zu reduzieren

Einzig krankheitsmodifizierende Therapie, bei der alle zentralen Therapieziele – histologisch, funktionell und klinisch – erreicht wurden

Nur Therapien, bei denen die Patienten die definierten Therapieziele bzgl. *C3c-Ablagerungen*, *eGFR* und *Proteinurie/uPCR* erfüllen, können als krankheitsmodifizierend gelten, da sie das Fortschreiten der Erkrankung nachweislich verlangsamen.

Auflösung der C3c-Ablagerungen

Pegcetacoplan reduziert nachweislich die zentralen, krankheitsrelevanten Treiber der pIC-MPGN, die C3-Ablagerungen in den Glomeruli. In der VALIANT-Studie zeigte sich bei 80 % der mit Pegcetacoplan behandelten Patienten mit pIC-MPGN eine Reduktion der C3c-Färbeintensität um ≥ 2 Größenordnungen, wobei 71 % der Patienten unter Pegcetacoplan sogar einen vollständigen Rückgang der *C3c-Färbung* in der Nierenbiopsie erreichten. Diese Verringerung der glomerulären Ablagerungen deutet darauf hin, dass die krankheitsrelevante Komplementablagerung und Formierung von Membran-Angriffs-Komplexen (*Membrane Attack Complex*, MAC, C5b9) im Nierengewebe wirksam unterdrückt und gestoppt wurde. Dies ist ein spezifischer Hinweis auf die kausal wirkende, krankheitsmodifizierende Wirksamkeit der medikamentösen Komplementinhibition, die über eine reine Symptombehandlung hinausgeht.

Klinisch relevante Reduzierung der Proteinurie

Durch Pegcetacoplan konnte eine klinisch relevante und schnelle Reduktion der *Proteinurie* um 74 % gegenüber Baseline erreicht werden. 41,7 % der Patienten im Pegcetacoplan-Arm wiesen eine *FMU-uPCR* $< 0,88$ g/g auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 6,2 %. Eine niedrige *FMU-uPCR* $< 0,88$ g/g wurde unter Pegcetacoplan 6,7-mal häufiger erreicht als unter Placebo. Die Patienten im Pegcetacoplan-Arm erreichten im Mittel einen *FMU-uPCR*-Wert von 0,90 g/g. Dies liegt nur knapp oberhalb des als klinisch relevant erachteten Schwellenwert von $< 0,88$ g/g. Dieser Wert ist mit einem geringeren Risiko für ein Nierenversagen assoziiert. Im Pegcetacoplan-Arm wiesen 33,3 % der Patienten eine *Proteinurie* < 1 g/Tag auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 0,0 %. Eine *Proteinurie* < 1 g/Tag wurde unter Pegcetacoplan 10-mal häufiger erreicht als unter Placebo. Dies ist mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert. Bei 50,0 % der Patienten mit C3G konnte außerdem eine signifikante *Reduktion der Proteinurie* um mindestens 50 % gegenüber Baseline erreicht werden. Im Placebo-Arm wurde dies jedoch bei keinem Patienten erzielt. Demnach hatten Patienten unter Pegcetacoplan eine fast 17-mal höhere Chance, diesen prognostischen Schwellenwert zu erreichen. Damit wird für die *Proteinurie* in der Gesamtschau das zentrale Therapieziel (≥ 50 % Reduktion oder $< 0,88$ g/g oder < 1 g/Tag) unter Pegcetacoplan erreicht.

Stabilisierung der eGFR

Die Therapie mit Pegcetacoplan führte zu einer Stabilisierung der Nierenfunktion, nachgewiesen durch eine adjustierte mittlere Zunahme der *eGFR* um + 2,3 % im Vergleich zu

Baseline. Damit wurde das Kriterium einer stabilen Nierenfunktion ($\leq 15\%$ Reduktion) klar erfüllt. Drei Viertel (75 %) der Patienten unter Pegcetacoplan erfüllten nach 26 Wochen dieses Stabilitätskriterium.

Hervorragendes Verträglichkeitsprofil

Neben der hohen klinischen Wirksamkeit verfügt Pegcetacoplan ebenfalls über ein sehr günstiges Sicherheitsprofil. Dies ist vor dem Hintergrund, dass der Wirkstoff als Add-On-Therapie, zusätzlich zur Standardtherapie, verabreicht wird als besonders positiv zu bewerten, da vor allem immunsupprimierende Therapien bereits mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein können. Demnach ist die Behandlung sehr wirksam und gleichzeitig ohne zusätzliche Belastung durch Nebenwirkungen für Patienten.

Im Rahmen der bisherigen Studienergebnisse zeigt sich ein konsistentes und unauffälliges Sicherheitsprofil. In der VALIANT-Studie belief sich die Abbruchrate unter Pegcetacoplan auf weniger als 2 %. Dies verdeutlicht eine hohe Akzeptanz der Therapie. Außerdem bestehen keine auffälligen Wechselwirkungen mit dosisempfindlichen CYP3A4-Substraten wie Tacrolimus oder Ciclosporin, was besonders für immunsupprimierte und/oder transplantierte Patienten von hoher Relevanz und Bedeutung ist. Die Behandlung mit Pegcetacoplan erfolgt nur zweimal wöchentlich, unabhängig von Mahlzeiten, und kann von Patienten problemlos zu Hause mithilfe eines Infusionspumpensystems per Spritze subkutan (s. c.) selbst verabreicht werden. Diese einfache Handhabung trägt zu einer hohen Therapieadhärenz bei und erleichtert den Alltag der Patienten. Somit stellt Pegcetacoplan eine effektive, gut verträgliche und einfach handhabbare Option für das langfristige Management von pIC-MPGN dar.

Anerkennung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Die hohe Bedeutung von Pegcetacoplan für die Behandlung der pIC-MPGN spiegelt sich auch in der *Orphan Drug Designation* durch die EMA wider, die nur für Arzneimittel erteilt wird, die ein seltenes Leiden adressieren [82]. Die Erkrankung muss entweder lebensbedrohlich sein oder eine chronische Invalidität verursachen und das Arzneimittel muss dabei eine Therapielücke schließen oder für die betroffenen Patienten von entscheidendem Nutzen sein. Somit ist für die spezifische Behandlung der pIC-MPGN, welche über eine Symptombehandlung hinausgeht, ausschließlich der Wirkstoff Pegcetacoplan zugelassen.

Zusammenfassung

Mit Pegcetacoplan steht damit zum ersten Mal eine zielgerichtete, krankheitsmodifizierende und darüber hinaus gut verträgliche Therapieoption für erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN zur Verfügung. Hervorzuheben ist vor allem auch die Eignung von Pegcetacoplan für immunsupprimierte sowie transplantierte Patienten. Durch eine effektive Reduktion der *Proteinurie*, einer Stabilisierung der *eGFR* und einer überwiegend vollständigen Auflösung von *C3c-Ablagerungen* ergibt sich ein konsistentes Bild eines positiven Behandlungseffekts. Damit erreichte Pegcetacoplan alle zentralen Therapieziele der Komplementinhibition – histologisch, funktionell und klinisch – mit einem unauffälligen Sicherheitsprofil. Das sehr günstige Nutzen-Risiko-Profil ist ein entscheidender Vorteil in einer Indikation mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf. Pegcetacoplan kann damit das

Fortschreiten der Erkrankung, den damit verbundenen Verlust der Nierenfunktion und die Entwicklung zum Nierenversagen verlangsamen oder sogar aufhalten. Durch die Verzögerung bzw. Vermeidung der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens kann letztlich auch die Lebensqualität der Patienten maßgeblich erhalten werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Bei Pegcetacoplan (Aspaveli®) handelt es sich um einen neuartigen C3-Inhibitor, zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G) oder primärer immunkomplexvermittelter membranproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert [82].

Das vorliegende Modul 3 D umfasst die Indikationserweiterung von Pegcetacoplan für erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit primärer immunkomplexvermittelter membranproliferativer Glomerulonephritis (pIC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert (im Folgenden als erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN bezeichnet).

Da es sich bei pIC-MPGN um eine Erkrankung im Ultra-Orphan-Bereich handelt, liegen nur begrenzte Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung aus der Literatur vor. In der Fachliteratur finden sich zudem häufig Angaben, die sich noch auf die frühere morphologische Einteilung der membranproliferativen Glomerulonephritis (MPGN Typ I–III) stützen.

Eine Übersicht der Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Inzidenz ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

Für die Inzidenz der pIC-MPGN liegen aktuelle bevölkerungsbasierte Daten weder für Deutschland noch für Europa vor. Einzig für die Inzidenz der MPGN insgesamt konnten drei europäische Auswertungen herangezogen werden.

Heaf et al. nutzten Daten aus dänischen Nierenbiopsie-Registern und ermittelten für MPGN eine jährliche Inzidenz von 2,3 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner [83]. Eine italienische Untersuchung von Biopsie Daten kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Es wurde eine Inzidenz der MPGN von 2,4 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner festgestellt [84]. In der Untersuchung von Laurens et al. wurde die Inzidenz der MPGN in Flandern, Belgien mit 0,9 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner angegeben [85].

Tabelle 3-1: Literaturangaben zur Inzidenz von pIC-MPGN und MPGN

Literatur	Region	Erhebungszeitraum	Inzidenz ^a (Fälle pro 1 Million Einwohner)
pIC-MPGN			
Keine Literaturdaten verfügbar			
MPGN			
Heaf et al.2021 (S. 1598)	Dänemark	1985 – 2014	2,3 (altersstandardisiert zur europäischen Standardpopulation 2013)
Zaza et al.2013 (S. 371)	Norditalien	1998 – 2010	2,4
Laurens et al.2022 (S. 1366)	Belgien	2017 – 2019	0,9
a: Die Methodik der Erhebung der Inzidenz können den entsprechenden Publikationen entnommen werden. Quelle: Heaf et al. 2021 [83], Zaza et al. 2013 [84], Laurens et al 2022 [85]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert			

Es konnten keine Daten zur Prävalenz der pIC-MPGN und der MPGN in der orientierenden Literaturrecherche identifiziert werden.

Da für Deutschland keine öffentlich zugängliche systematische Erfassung von Inzidenz und Prävalenz vorliegt und die identifizierten Literaturangaben nicht aktuell und umfassend auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt.

Die Auswertung beruhte auf einer retrospektiven longitudinalen GKV-Routinedatenanalyse auf Basis der Benchmark-Datenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2). Die hierfür angewandte Methodik wird in Abschnitt 3.2.4 im Rahmen der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation detailliert beschrieben. Grundlage der Untersuchung war ein zuvor festgelegtes Analyseprotokoll. Dieses ist gemeinsam mit den Ergebnissen dem Analyse-Report zu entnehmen [86].

Die einzelnen Berechnungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sind in Abschnitt 3.2.4 ausführlich dargestellt. Die Ermittlung der Prävalenz erfolgte analog zur Herleitung der Zielpopulation auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse.

GKV-Routinedatenanalyse

Ziel der Analyse war es, robuste Prävalenzschätzungen für C3G und pIC-MPGN in Deutschland zu ermöglichen, indem Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) analysiert und die Ergebnisse alters- und geschlechtsadjustiert auf die bundesweite GKV-Versichertenpopulation extrapoliert wurden.

Da C3G und pIC-MPGN im *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification* (ICD-10-GM)-System nicht explizit kodiert sind, lassen sich Prävalenzschätzungen nicht durch eine standardisierte Falldefinition ermitteln. Stattdessen musste ein algorithmischer Ansatz angewendet werden, um Patienten anhand von Abrechnungsdaten zu identifizieren.

Es wurden 2 unterschiedliche Analysepopulationen herangezogen, um die pIC-MPGN-Zielpopulation möglichst realitätsnah abzubilden.

Analysepopulation A: Herleitung über die MPGN-Gesamtpopulation

Im Ansatz A wurden Patienten identifiziert, die eine MPGN-kodierte Diagnose gemäß ICD-10-GM aufwiesen. Da das Erkrankungsmuster MPGN sowohl C3G- als auch pIC-MPGN-Fälle umfasst, wurde zur weiteren Differenzierung der Patientengruppen der in der Datenabfrage des britischen RaDaR angegebene Anteil von C3G- und IC-MPGN-Patienten an der MPGN-Population genutzt. Die Ergebnisse der Datenabfrage befinden sich im Anhang des Analysereports [86]. Auf Basis dieses Anteils konnte die Anzahl an Patienten mit pIC-MPGN abgeleitet werden.

Analysepopulation C: Herleitung über die GN-Population

Im Ansatz C wurden Patienten berücksichtigt, die ICD-10-GM-Diagnosen aus dem Bereich der Glomerulonephritiden (GN) aufwiesen und zudem eine Therapie mit einem Komplementinhibitor erhielten. Gemäß der Leitlinienempfehlungen werden diese vor allem bei komplementvermittelten Glomerulonephritiden eingesetzt [39]. Entsprechend wird angenommen, dass Patienten, die mit Komplementinhibitoren behandelt werden, entweder eine Diagnose von C3G oder pIC-MPGN und nicht eine unspezifische MPGN-Zuordnung aufweisen. Zur weiteren Differenzierung der Patientengruppen wurde die in der Datenabfrage des britischen RaDaR angegebene Relation von C3G- zu IC-MPGN-Patienten innerhalb der MPGN-Kohorte genutzt. Die Ergebnisse der Datenabfrage befinden sich im Anhang des Analysereports [86]. Auf Basis dieses Verhältnisses konnte die Anzahl an Patienten mit C3G abgeleitet werden. Dieses Vorgehen ist mit Unsicherheit behaftet und kann sowohl zu einer Über- wie auch Unterschätzung der Prävalenz führen: Zum einen kann es zu einer Überschätzung kommen, da auch andere Erkrankungen wie die IgA-Nephropathie komplementassoziiert sein können. Zum anderen kann es zu einer Unterschätzung kommen, da Komplementinhibitoren nicht in allen Fällen einer pIC-MPGN-Erkrankung verordnet werden.

Ergebnisse zur Prävalenz der pIC-MPGN

In Tabelle 3-2 werden die Prävalenzschätzungen für erwachsene und jugendliche pIC-MPGN-Patienten dargestellt, die auf den 2 zuvor erläuterten Analysepopulationen (MPGN- und GN-basiert) beruhen und anhand von Daten zu den GKV-Versicherten und der deutschen Bevölkerung für das Jahr 2023 auf die gesamte Zielpopulation hochgerechnet wurden. Die Berechnung erfolgte nach dem gleichen Vorgehen wie bei der Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation. Die detaillierte Berechnung kann in Abschnitt 3.2.4 nachvollzogen werden.

Tabelle 3-2: Zusammenfassung der pIC-MPGN-Prävalenz aus den 2 Ansätzen für das Jahr 2023

Analysepopulation	Anzahl der Patienten mit pIC-MPGN
Analysepopulation A (MPGN-basiert)	84 – 208
Erwachsene Patienten	78 – 193
Jugendliche Patienten	6 – 15
Analysepopulation C (GN-basiert)	10 – 139
Erwachsene Patienten	8 – 128
Jugendliche Patienten	2 – 11
Quelle: WIG2 2026 [86], Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2026 [87]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Innerhalb der pIC-MPGN Kohorte stand in Analysepopulation A (MPGN-basiert) eine im Vergleich zu Analysepopulation C (GN-basiert) eine relativ belastbare Anzahl an Patienten zur Hochrechnung zur Verfügung. Gleichzeitig basierte dieser Ansatz am wenigsten auf weiteren Annahmen. Daher stellt die Analysepopulation A (MPGN-basiert) den methodisch robustesten Ansatz dar. Für den GN-basierten Ansatz muss die Annahme berücksichtigt werden, dass Patienten mit Komplementinhibitoren entweder C3G- oder pIC-MPGN Patienten sind.

Im Ergebnis liegt das GN-basierte Intervall von insgesamt [10; 139] pIC-MPGN-Patienten im unteren Bereich der Ergebnisse des MPGN-basierten Ansatzes von [84; 208], was die Belastbarkeit des MPGN-basierten Ansatzes zusätzlich bestätigt.

Die Prävalenz der pIC-MPGN ab 12 Jahren beträgt in Deutschland somit 84 bis 208 Patienten.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Eine Aussage zu geschlechtsspezifischen Unterschieden ist aufgrund der geringen Stichprobe nicht möglich.

Das mediane Erkrankungsalter der pIC-MPGN liegt bei 25 Jahren [1, 6, 12]. Mit fortschreitendem Alter steigt die Prävalenz der pIC-MPGN an.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pegcetacoplan (Aspaveli®)	84 – 208	73 – 182
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Zielpopulation von Pegcetacoplan

Die Zielpopulation von Pegcetacoplan umfasst gemäß Fachinformation erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G) oder primärer immunkomplexvermittelter membranproliferativer Glomerulonephritis (pIC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert.

In dem vorliegenden Modul 3 D wird die Zielpopulation von Pegcetacoplan für die Population erwachsener und jugendlicher Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN dargestellt.

Zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation wurde eine retrospektive GKV-Routinedatenanalyse auf Basis der WIG2-Benchmark-Datenbank durchgeführt. Grundlage dieser Auswertung war ein zuvor festgelegtes Analyseprotokoll. Das Protokoll, die Ergebnisse der Analyse sowie die Ergebnisse der Datenabfrage des RaDaR wurden in einem Report zusammengestellt [86]. Eine Hochrechnung der GKV-Zielpopulation auf die gesamte Zielpopulation erfolgte anhand von Daten zu den GKV-Versicherten und der deutschen Bevölkerung für das Jahr 2023 [87].

GKV-Routinedatenanalyse

Beschreibung der WIG2-Benchmark-Datenbank

Die WIG2-Benchmark-Datenbank ist eine anonymisierte Datenbank mit Gesundheitsdaten von etwa 4,5 Millionen Menschen, die bei einer gesetzlichen Krankenkasse versichert sind. In Deutschland ist die GKV-Versicherung nicht ortsabhängig, und Versicherte bleiben oft trotz eines Umzugs oder eines Arbeitgeberwechsels bei ihrer Krankenkasse; eine kontinuierliche Mitgliedschaft ist wahrscheinlicher als bei anderen, ortsabhängigen Anspruchsgruppen.

Der WIG2-Datensatz ist hinsichtlich Alter, Geschlecht und Morbidität repräsentativ für die deutsche Bevölkerung [88]. Die Datenbank enthält Daten vom 1. Januar 2014 bis zum 31. Dezember 2023 mit einer geringen Ausfallquote und ermöglicht eine Längsschnittbeobachtung von bis zu 10 Jahren.

Sie umfasst Stammdaten zu den Versicherten und vollständige Abrechnungsinformationen zu den in Anspruch genommenen Gesundheitsleistungen in Krankenhäusern, im ambulanten Bereich und bei Arzneimitteln. Das Datum von Behandlungen und eingelösten Arzneimittelverschreibungen ist in der Datenbank für ambulante Behandlungen enthalten. Die ICD-10-GM-Diagnosecodes, die von Ärzten in ambulanten Einrichtungen (z. B. Krankenhausambulanzen, Fachärzte oder Hausärzte) vergeben werden, sind quartalsweise verfügbar.

Hintergrund und methodisches Vorgehen

Ziel der Analyse war es, im Rahmen einer retrospektiven, longitudinalen Beobachtungsstudie robuste Prävalenzschätzungen für C3G und pIC-MPGN in Deutschland zu ermöglichen. Dafür wurden Abrechnungsdaten der GKV analysiert und die Ergebnisse auf die bundesweite GKV-Versichertenpopulation extrapoliert.

Da es für C3G und pIC-MPGN keine eigenen Kodierungen im International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification

(ICD-10-GM)-System gibt, lassen sich Prävalenzschätzungen nicht durch eine standardisierte Falldefinition ermitteln. Stattdessen musste ein algorithmischer Ansatz angewendet werden, um Patienten mit Abrechnungsdaten zu identifizieren. Zur weiteren Differenzierung wurden die in einem britischen Register berichteten Anteile von C3G- und IC-MPGN-Patienten genutzt, um deren Prävalenz innerhalb der MPGN-Population abzuschätzen. Die Analysen wurden unter Verwendung von SQL und R (Version 4.4) durchgeführt. Es werden keine statistischen Tests vorgenommen.

Der gesamte Beobachtungszeitraum war definiert als 1. Januar 2014 bis 31. Dezember 2023. Als Indexdatum galt die erste Diagnose in diesem Zeitraum. Da es sich bei der C3G und pIC-MPGN um chronische Erkrankungen handelt, wurde zur Validierung der Diagnose das M2Q-Kriterium berücksichtigt. Demnach musste im Falle von ambulanten Diagnosen oder stationären Nebendiagnosen mindestens eine weitere Diagnose auf Basis der gleichen ersten 3 Ziffern (z. B. N05) des ICD-Codes innerhalb von 4 Quartalen aufgetreten sein, um die Diagnose zu validieren und einmalige Falschkodierungen auszuschließen. Berücksichtigt wurden alle Diagnosen aus dem ambulanten und stationären Bereich – unabhängig vom Vorliegen bestimmter Facharztgruppen. Nach dem Stichtag galten Patienten für jedes Jahr, in dem sie mindestens einen Tag lebten und beobachtbar waren, als prävalent – unabhängig davon, ob für sie innerhalb des konkreten Berichtsjahres nach dem Stichtag eine Diagnose dokumentiert wurde oder nicht.

Bei Erwachsenen wurden ausschließlich gesicherte Diagnosen („G“ = gesicherte Diagnose) berücksichtigt, während bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) auch vermutete („V“ = Verdachtsdiagnose, d.h. die Diagnose kann weder gesichert noch ausgeschlossen werden) und Zustand-nach-Diagnosen („Z“ = Zustand nach) eingeschlossen wurden. Letztere wird angewendet, wenn die Diagnose nicht mehr besteht und auch keine krankheitsspezifische Diagnostik und/oder Therapie mehr erfolgt. Der Zustand nach dieser Diagnose hat aber eine Leistung verursacht, die zu kodieren ist [89].

Um die Verfügbarkeit vollständiger Daten während dieses Zeitraums sicherzustellen, waren mindestens 2 Jahre ununterbrochener Versicherungsschutz vor dem Stichtag erforderlich. Alle verfügbaren Daten vor dem Stichtag wurden als individueller Vorindexzeitraum des Patienten verwendet. Der Vorindexzeitraum (die gesamte Krankengeschichte bzw. die Historie der letzten 12 Monate) wurde auf vorherige Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, um akute und/oder sekundäre Ursachen für die Kodierung auszuschließen.

Berechnung der rohen Prävalenz

Die rohen Prävalenzschätzungen aus der WIG2-Benchmark-Datenbank werden anhand von Längsschnittkohortendaten und der in der WIG2-Benchmark-Datenbank erfassten Versichertenpopulation berechnet.

Alle Versicherten mit einem Indexdatum am oder vor dem jeweiligen Beobachtungsjahr, die in diesem Jahr mindestens einen Tag lang am Leben waren, werden einbezogen. Der Zähler besteht aus der Anzahl der Versicherten, bei denen innerhalb des Jahres die betreffende

Erkrankung festgestellt wurde, und der Nenner ist definiert als die Gesamtzahl der Personen, die die Einschlusskriterien in der WIG2-Population erfüllen.

Die WIG2-Population („in der WIG2-Datenbank erfasste Versicherte“) wurde definiert als die Anzahl der Versicherten in den jeweiligen Alters- und Geschlechtsgruppen pro Jahr, analog zur Erfassung der KM-6-Statistik. Patienten unter 12 Jahren werden nicht berücksichtigt. Patienten können in die Population aufgenommen werden, wenn sie im jeweiligen Beobachtungsjahr mindestens einen Tag versichert waren.

Patientenselektion und Referenzpopulation

Die WIG2-Benchmark-Datenbank enthält eine Stichprobe der deutschen GKV-Daten. Um die erwartete Anzahl betroffener Patienten in der gesamten deutschen GKV-Population zu berechnen, wurde eine Referenzpopulation aus der WIG2-Datenbank erstellt. Diese wurde definiert als die Anzahl der Versicherten in den jeweiligen Alters- und Geschlechtsgruppen pro Jahr, analog zur Erfassung der KM-6-Statistik. Es wurden nur vollversicherte Personen analysiert. Es erfolgte eine Unterteilung in Jugendliche (12 bis einschließlich 17 Jahre) und Erwachsene (ab 18 Jahren). In der Referenzpopulation waren im Jahr 2023 insgesamt 2.369.174 Erwachsene und 155.538 Jugendliche von 12 bis 17 Jahren vollständig beobachtbar. Eine Aufschlüsselung der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen ist dem Analysebericht zu entnehmen [86 (S. 46)].

Um sicherzustellen, dass die Patienten über einen ausreichenden Vorbeobachtungszeitraum in der Datenbank verfügten, mussten sie vor der Aufnahme in die Kohorte mindestens 2 Jahre lang kontinuierlich beobachtbar gewesen sein. Aufgrund des Vorbeobachtungszeitraums von 2 Jahren standen die Jahre 2016 bis 2023 für die Ermittlung des Index zur Verfügung. Für die Darstellung der Patientenzahlen für das Jahr 2023 galt, dass das Jahr 2023 in die Berechnung eines potenziellen Index miteinbezogen wurde.

Berechnungsschritte

Anhand der folgenden Herleitungsschritte wurden für die 2 oben beschriebenen Analysepopulationen (MPGN-basiert und GN-basiert) diejenigen Patienten identifiziert, die zur pIC-MPGN-Zielpopulation zählen.

Tabelle 3-4: Überblick zu den Herleitungsschritten der Patienten mit pIC-MPGN in der Zielpopulation pro Analysepopulation

#	Herleitungsschritte	Analysepopulation A (MPGN-basiert)	Analysepopulation C (GN-basiert)
0	Ausgangspopulation	Versicherte in der WIG2-Benchmarkdatenbank, welche im Jahr 2023 versichert und beobachtbar waren	
I	Diagnose	Patienten mit MPGN-Diagnose gemäß ICD-10-GM-Code	Patienten mit GN-Diagnose gemäß ICD-10-GM-Code
II	Sekundäre Ursachen	Ausschluss von Patienten mit sekundären Ursachen	
III	Sekundäre Erkrankungen	Ausschluss von Patienten mit sekundären Erkrankungen (MG und andere)	
IV	Biopsie	Einschluss von Patienten mit einer Biopsie im gesamten Beobachtungszeitraum	
V	Dialyse	Ausschluss von dialysepflichtigen oder Patienten mit CKD5	
VI	Medikamentöse Therapie	Einschluss von Patienten mit RAS-Hemmer Therapie und/oder ^a weiterer relevanter medikamentöser Behandlung	Einschluss von Patienten mit Komplementinhibitor-Therapie
VII	Extrapolation auf GKV-Population	Extrapolation der Patientenzahlen auf die bundesweite GKV-Population	
VIII	Anteil pIC-MPGN auf Basis von RaDaR	Anwendung des Anteils von IC-MPGN zu MPGN aus der RaDaR Datenabfrage	Anwendung der Relation von C3G zu IC-MPGN innerhalb der MPGN-Kohorte aus der RaDaR Datenabfrage
IX	Extrapolation auf gesamte Zielpopulation	Extrapolation der GKV-Population auf Deutschland	
<p>a: Das „und“-Kriterium wurde ausschließlich für erwachsene Patienten angewendet. Bei Jugendlichen genügte mindestens eine der beiden Therapien („oder“-Kriterium), da viele relevante Therapien keine pädiatrische Zulassung besitzen und dies sonst zu einer Unterschätzung führen würde.</p> <p>Quelle: WIG2 2026 [86].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Im Folgenden werden die einzelnen Selektionsschritte genauer beschrieben.

Schritt I: Diagnose

Im ersten Herleitungsschritt wurden mittels ICD-10-GM-Kodierungen diejenigen Personen identifiziert, die entsprechend den 2 zuvor beschriebenen Ansätzen (MPGN-basiert und GN-basiert) den jeweiligen Analysepopulationen zugeordnet werden konnten. Die einzelnen herangezogenen ICD-10-GM-Codes sind je Analysepopulation in Tabelle 3-5 aufgeführt.

Da es sich bei der C3G und pIC-MPGN um chronische Erkrankungen handelt, wurde zur Validierung der Diagnose das M2Q-Kriterium berücksichtigt. Demnach musste im Falle von ambulanten Diagnosen oder stationären Nebendiagnosen mindestens eine weitere Diagnose auf Basis der gleichen ersten 3 Ziffern (z. B. N05) des ICD-Codes innerhalb von 4 Quartalen aufgetreten sein, um die Diagnose zu validieren und einmalige Falschkodierungen auszuschließen. Berücksichtigt wurden alle Diagnosen aus dem ambulanten und stationären

Bereich – unabhängig vom Vorliegen bestimmter Facharztgruppen. Nach dem Indexdatum galten Patienten für jedes Jahr, in dem sie mindestens 1 Tag lebten und beobachtbar waren, als prävalent – unabhängig davon, ob sie innerhalb des Berichtsjahres nach dem Stichtag eine Diagnose hatten oder nicht.

Bei Erwachsenen wurden ausschließlich gesicherte Diagnosen („G“ = gesicherte Diagnose) berücksichtigt, während bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) auch vermutete („V“ = Verdachtsdiagnosen) und Zustand-nach-Diagnosen („Z“ = Zustand nach) eingeschlossen wurden.

Tabelle 3-5: Einschlussdiagnosen je Analysepopulation

Analysepopulationen	ICD-10-GM-Codes
Analysepopulation A: MPGN-basiert	N00.5, N00.6, N01.5, N01.6, N02.5, N02.6, N03.5, N03.6, N04.5, N04.6, N05.5, N05.6, N06.5, N06.6
Analysepopulation C: GN-basiert	N00.5, N00.6, N00.7, N00.9, N01.5, N01.6, N01.7, N01.9, N02.5, N02.6, N02.7, N02.9, N03.5, N03.6, N03.7, N03.9, N04.5, N04.6, N04.7, N04.9, N05.5, N05.6, N05.7, N05.9, N06.5, N06.6, N06.7, N06.9
Quelle: WIG2 2026 [86 (S. 37–38)]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Schritt II: Sekundäre Ursachen

Es werden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen eine MPGN durch eine identifizierbare sekundäre Ursache – gemäß den Definitionen der KDIGO-Leitlinien – je nach Diagnose im gesamten dokumentierten Vorbeobachtungszeitraum oder innerhalb der letzten 12 Monate vor der Indexdiagnose ausgelöst sein könnte, um akute und/oder sekundäre Ursachen für die Kodierung auszuschließen [39]. Diese Patienten gelten nicht als Kandidaten für Pegcetacoplan im Rahmen der pIC-MPGN-Indikation.

Tabelle 3-6: Ausschlussdiagnosen von sekundären Erkrankungen

ICD-10-GM-Codes	Beschreibung	Untersuchungszeitraum
A15–A19	Tuberkulose	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
A23	Brucellose	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
A30	Lepra	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
A39.0	Meningokokkenmeningitis	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
A49.3	Mykoplasmeninfektion nicht näher bezeichneter Lokalisation	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
A51-53	Syphilis	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
B16	Akute Virushepatitis B	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
B17.1	Akute Virushepatitis C	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
B18.0	Chronische Virushepatitis B mit Delta-Virus	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum

B18.1	Chronische Virushepatitis B ohne Delta-Virus	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
B18.2	Chronische Virushepatitis C	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
B20–B24	HIV-Krankheit	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
B39	Histoplasmose	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
B50-B54	Malaria	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
B55	Leishmaniose	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
B65	Schistosomiasis [Bilharziose]	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
B74	Filariose	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
B96.0	Mykoplasmen und Ureaplasmen als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
I33	Akute und subakute Endokarditis	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
I38	Endokarditis, Herzklappe nicht näher bezeichnet	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
J85.1	Abszess der Lunge mit Pneumonie	In den letzten ≤ 12 Monaten
J85.2	Abszess der Lunge ohne Pneumonie	In den letzten ≤ 12 Monaten
J85.3	Abszess des Mediastinums	In den letzten ≤ 12 Monaten
K35	Akute Appendizitis	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
K63.0	Darmabszess	In den letzten ≤ 12 Monaten
K65.1	Viszeraler Abszess	In den letzten ≤ 12 Monaten
K75.0	Leberabszess	In den letzten ≤ 12 Monaten
M05	Seropositive chronische Polyarthrit	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
M06	Sonstige chronische Polyarthrit	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
M32	Systemischer Lupus erythematosus	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
M35.0	Sicca-Syndrom	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
M35.1	Sonstige Overlap-Syndrome	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
N15.1	Nieren- und perinephritischer Abszess	In den letzten ≤ 12 Monaten
T85.0	Mechanische Komplikation eines ventrikulären, intrakraniellen Shunts	Im gesamten Vorbeobachtungszeitraum
Quelle: WIG2 2026 [86 (S. 39–41)].		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Schritt III: Sekundäre Erkrankungen

Des Weiteren wurden – unabhängig von der Analysepopulation – alle Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt in ihrer medizinischen Vorgeschichte eine sekundäre Erkrankung (v.a. monoklonale Gammopathie) oder eine andere nicht damit zusammenhängende Ursache dokumentiert wurde, ausgeschlossen. Bei Patienten über 50 Jahren stellen monoklonale Gammopathien (MG) und andere hämatologische Malignome eine sehr häufige Ursache für ein MPGN-Schädigungsmuster dar. In dieser Patientengruppe wird vorrangig die Behandlung der zugrunde liegenden malignen Erkrankung empfohlen [3]. Diese Patienten gelten daher nicht als

Kandidaten für eine Therapie mit Komplementinhibitoren, da die MPGN sekundär zur malignen Grunderkrankung auftritt.

Die relevanten ICD-10-GM-Codes sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Ausschlussdiagnosen von sekundären Erkrankungen

ICD-10-GM-Codes	Beschreibung
C88.0	Makroglobulinämie Waldenström
C90.0	Multiples Myelom
C91.1	Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ
D47.2	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
D89.1	Kryoglobulinämie
Quelle: WIG2 2026 [86 (S. 39)]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Schritt IV: Biopsie

Für die Auswertung aller Patienten wurde eine Nierenbiopsie vorausgesetzt. Die Prüfung erstreckte sich über den gesamten Beobachtungszeitraum. Diese musste innerhalb von 90 Tagen vor oder nach der Diagnose gemäß ICD-10-GM-Code (siehe Tabelle 3-5) durchgeführt worden sein, um einen Zusammenhang zwischen pIC-MPGN Diagnose und Biopsie sicherzustellen. Nur Patienten, die dieses Kriterium erfüllten, wurden der prävalenten Population zugeordnet. Die Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes anhand derer die Patienten aufgegriffen wurden sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

Die Nierenbiopsie gilt als Goldstandard der Diagnostik und ist ein notwendiges Verfahren, um eine Diagnose von C3G oder pIC-MPGN zu bestätigen. Zudem wird sie häufig eingesetzt, um die initiale Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen der MPGN vorzunehmen [39]. Daher wird empfohlen, die Biopsie in Kombination mit den ICD-Codes heranzuziehen, um mögliche Probleme durch fehlerhafte Kodierungen im System zu minimieren.

Durch diesen Herleitungsschritt kann jedoch ein Verzerrungseffekt entstehen: Zum einen besteht das Risiko einer Unterschätzung, da bei einigen Personen die Biopsie möglicherweise deutlich länger zurückliegt als ihr individueller Beobachtungszeitraum. Um diese Limitation zu verringern, wurde die Datenbasis von WIG2 gewählt, die Beobachtungszeiträume von bis zu 10 Jahren (2014–2023) ermöglicht. Zum anderen könnte dieser Ansatz jedoch auch zu einer Überschätzung führen, da jede jemals durchgeführte Biopsie berücksichtigt wird – selbst dann, wenn sie weit vor der zuletzt dokumentierten Diagnose stattfand. In solchen Fällen ist nicht zwingend davon auszugehen, dass ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Biopsie und der Diagnose besteht. Um sowohl einer möglichen Überschätzung als auch einer etwaigen Unterschätzung Rechnung zu tragen, wurden lediglich Biopsien berücksichtigt, die innerhalb von 90 Tagen vor oder nach der Diagnose gemäß ICD-10-GM-Code durchgeführt wurden.

Tabelle 3-8: Kodierungen zum Einschluss von Patienten mit einer gesicherten Diagnose durch Nierenbiopsie in der Zielpopulation

OPS-Code	Beschreibung
1-460.x	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen – Transurethrale Biopsie von Harnorganen und Prostata – Sonstige
1-460.y	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen – Transurethrale Biopsie an Harnorgane und Prostata – Nicht näher bezeichnet
1-465.y	Nicht-invasive Biopsie der Harnorgane und männlichen Geschlechtsorgane – Perkutane Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen mit Steuerung durch bildgebende Verfahren – Nicht näher bezeichnet
1-463.0	Biopsie ohne Inzision von Harnorganen und männlichen Geschlechtsorganen – Perkutane (Nadel-) Biopsie von Harnorganen und männlichen Geschlechtsorganen – Niere
1-463.x	Biopsie ohne Inzision der Harnorgane und männlichen Geschlechtsorgane – Perkutane (Nadel-) Biopsie der Harnorgane und männlichen Geschlechtsorgane – Sonstige
1-463.y	Nicht-invasive Biopsie der Harnorgane und männlichen Geschlechtsorgane – Perkutane (Nadel-) Biopsie der Harnorgane und männlichen Geschlechtsorgane – Nicht näher bezeichnet
1-465.x	Biopsie ohne Inzision von Harnorganen und männlichen Geschlechtsorganen – Perkutane Biopsie von Harnorganen und männlichen Geschlechtsorganen unter Bildführung – Sonstiges
1-465.0	Biopsie ohne Inzision von Harnorganen und männlichen Geschlechtsorganen – Perkutane Biopsie der Harnorgane und männlichen Geschlechtsorgane unter Bildführung – Niere
1-560.0	Biopsie der Harnwege und männlichen Geschlechtsorgane durch Inzision – Biopsie der Niere und des perirenal Gewebes durch Inzision – Niere
1-846.0	Diagnostische perkutane Punktion von Harnorganen – Niere
1-846.x	Diagnostische perkutane Punktion von Harnorganen – Sonstige
1-846.y	Diagnostische perkutane Punktion von Harnorganen – Nicht näher bezeichnet
Quelle: WIG2 2026 [86 (S. 45)]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Schritt V: Dialyse

Es wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die im gesamten Berichtsjahr weder dialysepflichtig waren noch zu irgendeinem Zeitpunkt eine CKD im Stadium 5 aufwiesen. Die für die Identifikation dieser Patienten herangezogenen ICD-10-GM- und OPS-Codes, diagnosebezogenen Fallgruppen (*Diagnosis-related Groups, DRGs*) sowie EBM-Abrechnungsziffern sind zusammengefasst in Tabelle 3-9 dargestellt und können im Detail im Analysebericht [86 (S. 43–44)] nachvollzogen werden.

Tabelle 3-9: Kodierungen zum Ausschluss von Dialyse- und CKD5 Patienten in der Zielpopulation

Kodierungen	Beschreibung
ICD-Codes	Z49.0, Z49.1, Z49.2, Z99.2, T82.4, T85.71
OPS-Codes	8-853, 8-854, 8-855, 8-857, 5-549.20, 5-549.30, 5-549.d0
DRGs	L90B, L02B, L02C, L09A, L09B, L09C, L60B, L71Z
EBM-Ziffern	40815, 40816, 40817, 40818, 40819, 40823, 40824, 40826, 40827, 40828
Quelle: WIG2 2026 [86 (S. 43–44)].	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Patienten im CKD-Stadium 5 und/oder unter Dialysebehandlung wurden ausgeschlossen, da sich die therapeutischen Zielsetzungen im terminalen Nierenversagen deutlich von denen früherer Krankheitsstadien unterscheiden. Im Rahmen eines G-BA Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2025-B-059) wurde festgestellt, dass „bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist“ [90].

Patienten nach Nierentransplantation wurden hingegen nicht ausgeschlossen, da ein Rezidiv der pIC-MPGN im Transplantat grundsätzlich innerhalb des zugelassenen Anwendungsbereichs liegt [91].

Schritt VI: Medikamentöse Therapie

Patienten in der Analysepopulation A mussten innerhalb von 180 Tagen mindestens 2 Verordnungen eines RAS-Hemmers (C09A, C09B, C09C oder C09D) **und/oder** mindestens 2 weitere relevante Therapien erhalten – hierzu zählten Immunsuppressiva (z. B. Kortikosteroide, Mycophenolatmofetil, Ciclosporin) oder Komplementinhibitoren (z. B. Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan, Avacopan, Sutimlimab). Da Iptacopan erst im Jahr 2024 in Deutschland zur Verfügung stand, lagen für diesen Wirkstoff zum Berichtsjahr 2023 noch keine Daten vor. Das „**und**“-Kriterium wurde ausschließlich für erwachsene Patienten angewendet; bei Jugendlichen genügten 2 Verordnungen von entweder RAS-Hemmern, Immunsuppressiva oder Komplementinhibitoren innerhalb von 180 Tagen („**oder**“-Kriterium), da viele relevante Therapien keine pädiatrische Zulassung besitzen und dies sonst zu einer Unterschätzung führen würde. Da die KDIGO-Leitlinie [39] bei pIC-MPGN generell eine medikamentöse Therapie mit RAS-Hemmern in Kombination mit immunsuppressiven Therapeutika empfiehlt, um das Fortschreiten der Erkrankung zu bremsen, dient dieser Schritt dazu, die Diagnose einer pIC-MPGN abzusichern. Erwachsene Patienten, für die eine leitliniengerechte Basistherapie (z. B. mit RAS-Hemmern) kontraindiziert ist, können demnach unterschätzt sein. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit mindestens 1 relevante medikamentöse Verordnung erhält und eine etwaige Unterschätzung gering ausfällt.

Für die Analysepopulation C (GN-basiert) war erforderlich, dass innerhalb von 180 Tagen mindestens 2 Verordnungen eines entsprechenden Komplementinhibitor – z. B. Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan, Avacopan, Sutimlimab – vorlagen, um eine komplementvermittelte Form der GN zu identifizieren. Alle weiteren in Tabelle 3-10 genannten Wirkstoffe konnten zusätzlich verschrieben worden sein, waren jedoch keine notwendige Voraussetzung für die Zuordnung.

Um zufällige Einzelverordnungen auszuschließen, waren bei allen Analysepopulationen innerhalb des Beobachtungsjahres 2 Verordnungen derselben Wirkstoffgruppe innerhalb von 180 Tagen erforderlich.

Eine Übersicht der relevanten ATC- und OPS-Codes je Analysepopulation ist Tabelle 3-10 zu entnehmen.

Tabelle 3-10: Kodierungen zum Einschluss von Patienten mit einer gesicherten Diagnose durch Nierenbiopsie in der Zielpopulation

Analysepopulation	ATC-Code	OPS-Code	Wirkstoffgruppe	Beschreibung ^a
A	C09A		RAS-Hemmer	ACE-Hemmer, Monotherapie
	C09B			ACE-Hemmer, Kombinationen
	C09C			ARB, Monotherapie
	C09D			ARB, Kombinationen
	H02A		Immunsuppressiva	Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, Monotherapie
	L04AA06			Mycophenolatmofetil
	L04AD01			Ciclosporin
	L04AAAb			Selektive Immunsuppressiva
A, C	L04AA25, L04AJ01	6-003.h	Komplementinhibitoren	Eculizumab
	L04AA43, L04AJ02	6-00c.d		Ravulizumab
	L04AA54, L04AJ03	6-00f.3		Pegcetacoplan
	L04AA59; L04AJ05	6-00e.4		Avacopan
	L04AA55; L04AJ04	6-00k.4		Sutimlimab
	Wird nicht in der Datenbank aufgeführt, zugelassen im Jahr 2024			
<p>a: Es bedarf 2 Verordnungen innerhalb von 180 Tagen. Quelle: WIG2 2026 [86 (S. 42)]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Schritt VII: Extrapolation auf GKV-Population

Im nächsten Schritt wurden die identifizierten Patienten auf die GKV-Population extrapoliert. Die auf Basis der WIG2-Datenbank ermittelten Patientenpopulationen wurden anhand ihres

Alters und Geschlechts im jeweiligen Jahr zu den 34 Alters- und Geschlechtsgruppen gemäß der KM-6-Statistik (= Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres)) zugeordnet. Die Altersgruppen wurden linear auf der Grundlage der festzulegenden Altersspannen heruntergerechnet, z. B. wurde für Patienten über 18 Jahren die Altersgruppe < 15 ignoriert, die Altersgruppe 15 – 20 Jahre wurde linear auf 18 – 19 Jahre heruntergerechnet, wobei folgende Formel verwendet wurde:

$$\text{Pop}(18 - 19) = \frac{\text{Pop}(15 - 19)}{5} \times 2$$

Es waren nur männliche und weibliche Versicherte zu berücksichtigen, da die KM-6-Statistik nur zwischen diesen Geschlechtern unterscheidet. Darüber hinaus war die Anzahl der als „Sonstige“ klassifizierten Patienten vernachlässigbar.

Anschließend erfolgte eine Hochrechnung pro Alters- und Geschlechtsgruppe und eine anschließende Aggregation der Ergebnisse.

Die Zahlen in den 95%-Konfidenzintervallen wurden aufgerundet. Es wurden in diesem Schritt keine 95%-Konfidenzintervalle geschätzt, wenn die der Schätzung zugrundeliegende Patientenzahl (aus dem vorherigen Schritt) 0 betrug. Die 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit dem R-Paket `epitools` [92] unter Verwendung der direkten Alters- und Geschlechtsstandardisierung berechnet, wie in Fay et al. [93] beschrieben.

Schritt VIII: Anteil pIC-MPGN auf Basis von RaDaR

Da keine passenden Daten für die deutsche Bevölkerung zur Verfügung standen, wurde, um den Anteil der pIC-MPGN-Patienten innerhalb der MPGN-Erkrankungen zu bestimmen unter der Annahme vergleichbarer relativer Anteile der Erkrankung Angaben aus einer Datenabfrage des britischen RaDaR berechnet. Die Ergebnisse der Abfrage vom November 2025 befinden sich im Anhang des Analysereports [86 (S. 47–48)]. Dieser 1. Anpassungsfaktor wird nachfolgend pro Analysepopulation erläutert.

In der gesamten MPGN-Kohorte in RaDaR befanden sich insgesamt 1.208 Patienten. Diese wurden kategorisiert in C3G, IC-MPGN und MPGN/C3G-*not-otherwise-specified* (NOS). Für die weitere Berechnung wurden nur die 947 aktiven Patienten in Betracht gezogen. Patienten, die verstorben waren oder ihre Einwilligung zurückzogen haben wurden somit nicht miteingeschlossen. Bezüglich der 273 Patienten, die mit C3G diagnostiziert wurden, konnten 3 keiner Subkategorie von C3G zugeordnet werden und wurden somit als “C3G-NOS” bei den folgenden Verrechnungen bezüglich der C3G-Kohorte nicht berücksichtigt. Da im Register nicht zwischen primärer und sekundärer IC-MPGN differenziert wird, wurde für die Herleitung angenommen, dass das Verhältnis der IC-MPGN-Population an der MPGN-Population innerhalb der RaDaR-Kohorte auf die primäre pIC-MPGN übertragbar ist.

Demnach wurden für Analysepopulation A bei einer Grundgesamtheit von 947 Patienten mit einem MPGN-Schädigungsmuster, 192 Patienten mit einer gesicherten IC-MPGN Diagnose identifiziert. Dies entspricht einem Anteil von 20,27 % ($192 / 947 = 0,2027$).

Unter der Annahme, dass ausschließlich Patienten mit einer Diagnose von C3G oder IC-MPGN mit Komplementinhibitoren behandelt werden, wurde zur Vermeidung einer Doppelzählung von C3G-Patienten ein entsprechender Korrekturfaktor angewendet. Für Analysepopulation C wurde auf dieser Grundlage das Verhältnis von 192 Patienten mit IC-MPGN zu 270 C3G-Patienten berechnet. Demnach ergibt sich ein Anteil von 41,56 % Patienten mit IC-MPGN ($192 / (192 + 270) = 0,4156$).

Die KDIGO- sowie die S3-Leitlinie der AWMF empfehlen den Einsatz von Komplementinhibitoren, sobald eine C3G-Diagnose gestellt ist bzw. nachdem bei IC-MPGN sekundäre Ursachen ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2) [6, 39]. Entsprechend wird angenommen, dass Patienten, die mit Komplementinhibitoren behandelt werden, entweder eine Diagnose von C3G oder pIC-MPGN und nicht eine unspezifische MPGN-Zuordnung aufweisen. Diese Annahme fällt konservativ aus, da auch Patienten mit nicht näher spezifizierter MPGN eine Therapie mit Komplementinhibitoren erhalten können; in solchen Fällen würde die tatsächlich therapiegeeignete Zielpopulation kleiner ausfallen als in der vorliegenden Schätzung.

Zudem wurde in Schritt VIII die Anzahl der jugendlichen Patienten anhand der Anzahl der Erwachsenen und einem 2. Anpassungsfaktor auf Basis der RaDaR Daten berechnet. Dafür wurde die Anzahl der gesicherten IC-MPGN Diagnosen bei Jugendlichen (13) geteilt durch die Anzahl der gesicherten IC-MPGN Diagnosen bei Erwachsenen (179). Dieser 2. Anpassungsfaktor von 7,26% wird auf die Spanne erwachsener Patienten aus Schritt VII angewandt, auf deren Basis mittels des 1. Anpassungsfaktors erwachsene pIC-MPGN-Patienten bestimmt wurden. Nach Anwendung des 2. Anpassungsfaktors ergibt sich die Spanne an Jugendlichen pIC-MPGN-Patienten.

Prozentzahlen wurden für die Darstellung auf 2 Nachkommastellen gerundet. Die Zahlen für die Intervalle unter Verwendung der RaDaR-Anpassungsfaktoren wurden ausgehend von den gerundeten Werten ebenfalls aufgerundet.

Schritt IX: Extrapolation auf gesamte Zielpopulation

Im letzten Schritt wurden die Patienten aus Schritt VIII auf Basis des Konfidenzintervalls anhand von Daten zu den GKV-Versicherten und der deutschen Bevölkerung für das Jahr 2023 auf die gesamte Zielpopulation hochgerechnet [94 (S. 1), 95 (S. 6)]. Hierfür würde ein Hochrechnungsfaktor bestimmt, der sich aus dem Verhältnis der gesamten deutschen Bevölkerung zu den GKV-Versicherten im Jahr 2023 ergibt. Dieser beläuft sich auf 114,02 % ($84.669.326 / 74.256.932$).

Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Herleitung der GKV-Zielpopulation und der gesamten Zielpopulation dargestellt.

Patientenzahlen, die größer 0 und kleiner 3 (also entweder 1 oder 2 Patienten) sind, werden in den Ergebnistabellen mit „N < 3“ zensiert. Für die Berechnung wird aber die tatsächliche, unzensierte Anzahl an Patienten verwendet.

Analysepopulation A: MPGN basiert

In Tabelle 3-11 werden die Ergebnisse der Analysepopulation A (MPGN-basiert) im Jahr 2023 dargestellt.

Tabelle 3-11: Ergebnistabelle Analysepopulation A im Jahr 2023

#	Herleitungsschritte	Beschreibung	Gesamt		Erwachsene		Jugendliche	
			Anteil (%)	Anzahl (N)	Anteil (%)	Anzahl (N)	Anteil (%)	Anzahl (N)
I	Patienten mit MPGN-Diagnose	Aus ICD-Codes	100	167	100	165	100	N < 3
II	Patienten mit MPGN-Diagnose, keine sekundären Ursachen	Anteil von (I) ohne sekundäre Ursachen	73,65	123	73,33	121	100	N < 3
III	Patienten mit MPGN-Diagnose, ohne sekundäre Erkrankung (MG und andere)	Anteil von (II) ohne MG und andere nicht verwandte Erkrankungen	95,12	117	95,04	115	100	N < 3
IV	Patienten mit MPGN-Diagnose, ohne Sekundärerkrankung, mit Biopsie (MG und andere)	Anteil von (III), die eine Nierenbiopsie in der Anamnese haben	63,25	74	63,48	73	50	N < 3
V	Patienten mit MPGN-Diagnose, ohne Sekundärerkrankung, mit Biopsie (MG und andere, CKD5 und Dialysepatienten)	Anteil von (IV), die nicht CKD5 oder in Dialysebehandlung sind	64,86	48	64,38	47	100	N < 3
VI	Patienten mit MPGN-Diagnose, ohne Sekundärerkrankung, mit Biopsie (MG, CKD5 und Dialyse) und unter Behandlung	Anteil von (V), die die relevanten Behandlungen erhalten	47,92	23	48,94	23	0	0

#	Herleitungsschritte	Beschreibung	Gesamt		Erwachsene		Jugendliche	
			Anteil (%)	Anzahl (N)	Anteil (%)	Anzahl (N)	Anteil (%)	Anzahl (N)
VII	Extrapolation WIG2 (95%-Konfidenzintervall: [min, max])	Konfidenzintervall der Extrapolation von (VI) auf die bundesweite GKV-Population	-	-	-	[333; 831]	-	-
VIII	Extrapolation RaDaR (95%-Konfidenzintervall: [min, max])	Konfidenzintervall der Extrapolation von (VI) mit RaDaR-Faktor	-	[73; 182]	-	[68; 169]	-	[5; 13] ^a
IX	Extrapolation auf die gesamte Zielpopulation	Extrapolation von (VIII) auf die gesamte Zielpopulation	-	[84; 208]	-	[78; 193]	-	[6; 15]

a: Hinweis: Die Schätzung des Intervalls der Jugendlichen in Schritt VIII basiert auf der Schätzung des Intervalls der Erwachsenen in Schritt VIII, mit Hilfe des Anteils der Jugendlichen aus der RaDaR-Kohorte.
Quelle: WIG2 2026 [86 (S. 29–30)] Swedish Orphan Biovitrum GmbH [87 (S. 3)].
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Schritt I: Diagnose

In der Ausgangsstichprobe wurden 167 Patienten mit MPGN identifiziert, darunter 165 Erwachsene und 2 Jugendliche.

Schritt II: Sekundäre Ursachen

Es wurden 44 Patienten ausgeschlossen, da diese eine sekundäre Krankheitsursache aufwiesen. Somit verblieben 123 Patienten (121 Erwachsene, 2 Jugendliche).

Schritt III: Sekundäre Erkrankungen (MG und andere)

Es wurden 18 Patienten ausgeschlossen, da diese MG oder andere nicht verwandte Erkrankungen aufwiesen. Somit verblieben 117 Patienten (115 Erwachsene, 2 Jugendliche).

Schritt IV: Biopsie

Es wurden 43 Patienten ausgeschlossen, da diese keine Nierenbiopsie innerhalb von 90 Tagen vor oder nach der Indexdiagnose aufwiesen. Somit verblieben 74 Patienten (73 Erwachsene, 1 Jugendlicher).

Schritt V: Dialyse

Es wurden 26 Patienten ausgeschlossen, da diese dialysiert wurden oder an CKD5 litten. Somit verblieben 48 Patienten (47 Erwachsene, 1 Jugendlicher).

Schritt VI: Medikamentöse Therapie

Es wurden 25 Patienten ausgeschlossen, da diese keine relevanten Behandlungen erhalten haben. Somit verblieben 23 Patienten (23 Erwachsene, kein Jugendlicher).

Schritt VII: Extrapolation auf GKV-Population

Durch die Extrapolation auf die bundesweite GKV-Population ergab sich eine Zielpopulation auf Basis eines 95%-Konfidenzintervall von [333; 831] erwachsenen Patienten.

Schritt VIII: Anteil pIC-MPGN auf Basis von RaDaR

Um hieraus den Anteil der erwachsenen Patienten mit pIC-MPGN zu schätzen wurde der Anteil an 192 IC-MPGN-Patienten aus 947 MPGN-Patienten innerhalb der RaDaR-Kohorte zugrunde gelegt (1. Anpassungsfaktor = $192 / 947 = 20,27\%$). Hierfür wird angenommen, dass das Verhältnis der IC-MPGN-Population an der MPGN-Population innerhalb der RaDaR-Kohorte auf die primäre IC-MPGN übertragbar ist. Auf Basis dessen ergab sich für Analysepopulation A ein adjustiertes Konfidenzintervall von [68; 169]. Diese Population umfasst nur erwachsene Patienten.

Da in der WIG2-Analysepopulation jugendliche IC-MPGN-Patienten weniger als 10 % aller IC-MPGN-Fälle ausmachten konnten keine robusten Werte für Jugendliche ermittelt werden. Zur Ableitung einer Prävalenzschätzung für Jugendliche wurde daher ein aus dem RaDaR abgeleiteter 2. Anpassungsfaktor mit der geschätzten Prävalenz erwachsener IC-MPGN-Patienten kombiniert.

Dafür wurde die Anzahl der gesicherten IC-MPGN Diagnosen bei Jugendlichen (13) geteilt durch die Anzahl der gesicherten IC-MPGN Diagnosen bei Erwachsenen (179). Entsprechend wurde das Intervall der jugendlichen pIC-MPGN-Patienten als 7,26 % von [68; 169] erwachsenen pIC-MPGN-Patienten geschätzt. Dies ergibt eine Spanne von [5; 13] jugendlichen pIC-MPGN-Patienten.

Das Intervall für die Gesamtzahl der Patienten wurde aus der Summe des Intervalls der Erwachsenen und der Jugendlichen berechnet.

Schritt IX: Extrapolation auf gesamte Zielpopulation

Im letzten Schritt wurde das Konfidenzintervall der GKV-Population mittels eines Hochrechnungsfaktor von 114,02 % auf die gesamte deutsche Bevölkerung extrapoliert. Somit ergibt sich eine Spanne von [78; 193] erwachsenen und [6; 15] jugendlichen pIC-MPGN-Patienten. Dies führte zu einer finalen Zielpopulation von [84; 208].

Analysepopulation C: GN-basiert

In Tabelle 3-12 werden die Ergebnisse der Analysepopulation C (GN-basiert) im Jahr 2023 dargestellt.

Tabelle 3-12: Ergebnistabelle Analysepopulation C im Jahr 2023

#	Herleitungsschritte	Beschreibung	Gesamt		Erwachsene		Jugendliche	
			Anteil (%)	Anzahl (N)	Anteil (%)	Anzahl (N)	Anteil (%)	Anzahl (N)
I	Patienten mit GN-Diagnose	Aus ICD-Codes	100	5.518	100	5.374	100	144
II	Patienten mit GN-Diagnose, keine sekundären Ursachen	Anteil von (I), die keine sekundären Ursachen haben	8,20	4.551	82,23	4.419	91,67	132
III	Patienten mit GN-Diagnose, ohne sekundäre Erkrankung (MG und andere)	Anteil von (II) ohne MG und andere nicht verwandte Erkrankungen	98,52	4.484	98,48	4.352	100	132
IV	Patienten mit GN-Diagnose, ohne Sekundärerkrankung, mit Biopsie (MG und andere)	Anteil von (III), die eine Nierenbiopsie in der Anamnese haben	15,88	712	16,08	700	9,10	12
V	Patienten mit GN-Diagnose, ohne Sekundärerkrankung, mit Biopsie (MG und andere, CKD5 und Dialysepatienten)	Anteil von (IV), die nicht CKD5 oder dialysiert sind	65,96	470	65,43	458	100	12
VI	Patienten mit GN-Diagnose, ohne Sekundärerkrankung, mit Biopsie (MG, CKD5 und Dialyse) und unter Behandlung	Anteil von (V), die die relevanten Behandlungen erhalten	0,64	3	0,66	3	0	0
VII	Extrapolation WIG2 (95%-Konfidenzintervall: [min, max])	Konfidenzintervall der Extrapolation von (VI) auf die bundesweite GKV-Population	-	-	-	[15; 269]	-	-
VIII	Extrapolation RaDaR (95%-Konfidenzintervall: [min, max])	Konfidenzintervall der Extrapolation von (VI) mit RaDaR-Faktor	-	[8; 121]	-	[7; 112]	-	[1; 9] ^a
IX	Extrapolation auf die gesamte Zielpopulation	Extrapolation von (VIII) auf die gesamte Zielpopulation	-	[10; 139]	-	[8; 128]	-	[2; 11]

a: Die Schätzung des Intervalls der Jugendlichen in Schritt VIII basiert auf der Schätzung des Intervalls der Erwachsenen in Schritt VIII, mit Hilfe des Anteils der Jugendlichen aus der RaDaR-Kohorte.

Quelle: WIG2 2026 [86 (S. 32)] Swedish Orphan Biovitrum GmbH [87 (S. 3)].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Schritt I: Diagnose

In der Ausgangsstichprobe wurden 5.518 Patienten mit GN identifiziert, darunter 5.374 Erwachsene und 144 Jugendliche.

Schritt II: Sekundäre Ursachen

Es wurden 967 Patienten ausgeschlossen, da diese eine sekundäre Krankheitsursache aufwiesen. Somit verblieben 4.551 Patienten (4.419 Erwachsene, 132 Jugendliche).

Schritt III: Sekundäre Erkrankungen (MG und andere)

Es wurden 67 Patienten ausgeschlossen, da diese MG oder andere nicht verwandte Erkrankungen aufwiesen. Somit verblieben 4.484 Patienten (4.352 Erwachsene, 132 Jugendliche).

Schritt IV: Biopsie

Es wurden 3.772 Patienten ausgeschlossen, da diese keine Nierenbiopsie innerhalb von 90 Tagen vor oder nach der Indexdiagnose aufwiesen. Somit verblieben 712 Patienten (700 Erwachsene, 12 Jugendliche).

Schritt V: Dialyse

Es wurden 242 Patienten ausgeschlossen, da diese dialysiert wurden oder an CKD5 litten. Somit verblieben 470 Patienten (458 Erwachsene, 23 Jugendliche).

Schritt VI: Medikamentöse Therapie

Es wurden 467 Patienten ausgeschlossen, da diese keine relevanten Behandlungen erhalten haben. Somit verblieben 3 Patienten (3 Erwachsene, kein Jugendlicher).

Schritt VII: Extrapolation auf GKV-Population

Durch die Extrapolation auf die bundesweite GKV-Population ergab sich eine Zielpopulation auf Basis eines 95%-Konfidenzintervall von [15; 269] Patienten.

Schritt VIII: Anteil pIC-MPGN auf Basis von RaDaR

Für die Herleitung von pIC-MPGN-Patienten wird angenommen, dass ausschließlich C3G- oder IC-MPGN-Patienten mit Komplementinhibitoren behandelt werden. Hierbei handelt es sich zwar um eine Unterschätzung, da nicht alle C3G- bzw. IC-MPGN-Patienten Komplementinhibitoren erhalten. Andererseits beinhaltet die GN-Population auch diverse andere MPGN-Erkrankungen sowie weitere glomeruläre Erkrankungsbilder, die ab Schritt I zu einer Überschätzung führen können. Für die Herleitung des Anteils an pIC-MPGN-Patienten

aus der Spanne aus Schritt VII wird daher angenommen, dass diese lediglich C3G- oder IC-MPGN-Patienten umfasst.

Demnach ergibt sich ausgehend von dem Verhältnis von 192 IC-MPGN-Patienten gegenüber 270 C3G-Patienten in der RaDaR-Kohorte ein 1. Anpassungsfaktor von $(192 / 462) 41,56 \%$. Angewandt auf das Konfidenzintervall von $[15; 269]$ erwachsenen Patienten ergibt sich ein angepasstes Intervall von $[7; 112]$ erwachsenen pIC-MPGN-Patienten ($[15; 269] * 41,56 \% = [7; 112]$).

Da in der WIG2-Analysepopulation jugendliche pIC-MPGN-Patienten weniger als 10 % aller pIC-MPGN-Fälle ausmachten, konnten keine robusten Werte für Jugendliche ermittelt werden. Zur Ableitung einer Prävalenzschätzung für Jugendliche wurde daher ein aus dem RaDaR abgeleiteter 2. Anpassungsfaktor mit der geschätzten Prävalenz erwachsener pIC-MPGN-Patienten kombiniert.

Dafür wurde die Anzahl der gesicherten IC-MPGN Diagnosen bei Jugendlichen (13) geteilt durch die Anzahl der gesicherten IC-MPGN Diagnosen bei Erwachsenen (179). Entsprechend wurde das Intervall der jugendlichen pIC-MPGN-Patienten als 7,26 % von $[7; 112]$ erwachsenen pIC-MPGN-Patienten geschätzt. Dies ergibt eine Spanne von $[1; 9]$ jugendlichen pIC-MPGN-Patienten.

Das Intervall für die Gesamtzahl der Patienten wurde aus der Summe des Intervalls der Erwachsenen und der Jugendlichen berechnet.

Schritt IX: Extrapolation auf gesamte Zielpopulation

Im letzten Schritt wurde das Konfidenzintervall der GKV-Population mittels eines Hochrechnungsfaktor von 114,02 % auf die gesamte deutsche Bevölkerung extrapoliert. Somit ergibt sich eine Spanne von $[8; 128]$ erwachsenen und $[2; 11]$ jugendlichen pIC-MPGN-Patienten. Dies führte zu einer finalen Zielpopulation von $[10; 139]$.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Analysepopulationen

In Tabelle 3-13 sind die Ergebnisse zur Anzahl der pIC-MPGN-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2023 zusammengefasst, basierend auf den 2 Analysepopulationen (MPGN- und GN-basiert).

Tabelle 3-13: Zusammenfassung der pIC-MPGN-Patienten in der Zielpopulation aus den 2 Analysepopulationen

Analysepopulation	Anzahl in GKV-Population	Anzahl in Deutschland
Analysepopulation A (MPGN-basiert)	73 - 182	84 – 208
Erwachsene	68 - 169	78 – 193
Jugendliche	5 - 13	6 – 15
Analysepopulation C (GN-basiert)	8 - 121	10 – 139
Erwachsene	7 - 112	8 – 128
Jugendliche	1 - 9	2 – 11
Quelle: WIG2 2026 [86 (S. 33–34)], Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2026 [39 (S. 3)]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Innerhalb der pIC-MPGN Kohorte stand in Analysepopulation A (MPGN-basiert) eine im Vergleich zu Analysepopulation C (GN-basiert) relativ belastbare Anzahl an Patienten zur Hochrechnung zur Verfügung. Zudem weist der GN-Ansatz stärkere Limitationen als der MPGN-Ansatz auf. Eine Limitation des GN-basierten Ansatzes ist die starke Herleitung der C3G Diagnose anhand der Medikation mit Komplementinhibitoren. Dieser Herleitungsschritt kann sowohl mit einer Überschätzung als auch einer Unterschätzung einhergehen. Einerseits erhalten wahrscheinlich nicht alle pIC-MPGN-Patienten eine off-label Komplementinhibitor-Therapie, sondern eine leitliniengerechte Basistherapie, was zu einer Unterschätzung führen kann. Andererseits können auch andere Erkrankungen über MPGN hinaus über diesen Filter aufgegriffen werden, was zu einer Überschätzung führen kann.

Zusammenfassend stellt der MPGN-Ansatz den robustesten methodischen Ansatz dar und wird im Folgenden für die GKV-Zielpopulation herangezogen. Die Patientenzahlen aus dem GN-Ansatz liegen im unteren Bereich der Ergebnisse des MPGN-Ansatzes, was die Belastbarkeit des MPGN-basierten Ansatzes zusätzlich bestätigt.

Somit ergeben sich 73 bis 182 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Die methodischen Limitationen der Berechnung der GKV-Zielpopulation auf Basis des MPGN-Ansatzes sind in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für Pegcetacoplan (MPGN-basierter Ansatz)

#	Schritt	Unsicherheiten
0	Ausgangspopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Unsicherheit aufgrund möglicher falscher oder fehlender Kodierungen (Mögliche Fehlklassifizierungen bei der Kodierung). • Die Ein- und Ausschlusskriterien stellen nur eine bestmögliche Annäherung an die tatsächliche Patientenpopulation dar. • Ambulante Diagnosen in der Datenbank nur vierteljährlich verfügbar, was in einigen Fällen die Möglichkeit einschränkt, den genauen Zeitpunkt von Ereignissen in Bezug auf die Diagnose oder den Beginn der Behandlung zu bestimmen.
I	Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • Überschätzung möglich durch Einschluss von Patienten mit anderen glomerulären Erkrankungen. • Unterschätzung oder Überschätzung möglich, da Kodierungsfehler in den Abrechnungsdaten auftreten können und diese zu Messverzerrungen führen. Die Einstufung einer Krankheit erfolgt nach dem Ermessen des beteiligten Arztes auf der Grundlage seines klinischen Urteils. Auch die Abrechnungsregeln können die Kodierung der Krankheit beeinflussen. Die verwendeten Methoden dienen dazu, derartige Verzerrungen zu vermeiden, die bei retrospektiven, auf Abrechnungsdaten basierenden Analysen häufig auftreten. • Unterschätzung möglich, da nur behandelte Patienten erfasst werden.
II	Sekundäre Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschätzung möglich, da die Ärzte ggf. nicht immer sekundäre MPGN-Ursachen kodieren.
III	Sekundäre Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschätzung möglich, da alle Patienten mit hämatologischen Malignomen in der Krankheitsgeschichte ausgeschlossen wurden.
IV	Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschätzung möglich, da Biopsie länger zurückgelegen haben könnte als der individuelle Gesamtbeobachtungszeitraum in der Routinedatenanalyse.
V	Dialyse	<ul style="list-style-type: none"> • Überschätzung möglich, da das AWG von Pegcetacoplan auch Patienten mit Rezidiv nach einer Transplantation abdeckt.
VI	Medikamentöse Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschätzung möglich, da Komplementinhibitoren nicht für die Behandlung von pIC-MPGN zugelassen sind und daher vermutlich nicht bei allen Patienten zum Einsatz kommen. • Geringe Unterschätzung möglich, da Wirkstoffe für Patienten mit Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen RAS-Hemmer nicht eingeschlossen sind.
VII	Extrapolation auf GKV-Population	<ul style="list-style-type: none"> • Unsicherheit im Rahmen der jährlichen Schwankungen des GKV-Anteils an der Gesamtbevölkerung.
VIII	Anteil pIC-MPGN auf Basis von RaDaR	<ul style="list-style-type: none"> • Überschätzung möglich, da für die Ermittlung der pIC-MPGN Zahlen annäherungsweise die Zahlen für IC-MPGN herangezogen wurden, da in der RaDaR Datenbank nicht zwischen der primären und sekundären IC-MPGN differenziert wird.
IX	Extrapolation auf gesamte Zielpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Unsicherheit im Rahmen der jährlichen Schwankungen des GKV-Anteils an der Gesamtbevölkerung.
<p>Quelle: WIG2 2026 [86] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zu früheren Verfahren im AWG

Im AWG der pIC-MPGN liegen keine früheren Beschlüsse des G-BA vor. Allerdings liegt aus dem Verfahren von Iptacopan zur C3G (Vorgangsnummer: 2025-05-01-D-1186) eine Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor [96]. Die Herleitung der pIC-MPGN-Patienten für Pegcetacoplan basiert auf der gleichen Kassendatenanalyse der WIG2-Benchmark-Datenbank wie für C3G. Lediglich die einzelnen Schritte der Methodik wurden leicht auf pIC-MPGN angepasst. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die GKV-Zielpopulation für pIC-MPGN wie für die C3G grundsätzlich in einer plausiblen Größenordnung liegt.

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

Für die kommenden 5 Jahre ist insgesamt von einer weitgehend stabilen Größe der Zielpopulation innerhalb der GKV auszugehen. Dem erwarteten leichten Rückgang der Gesamtbevölkerung in Deutschland gemäß der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (G2L2W2, moderate Entwicklung der Geburtenrate, der Lebenserwartung und des langfristigen Wanderungssaldos) [87] steht voraussichtlich ein leichter Anstieg der diagnostizierten Prävalenz der pIC-MPGN gegenüber. Letzterer ergibt sich insbesondere aus der zunehmenden Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien, die zu einer verbesserten Diagnostik der betroffenen Patienten beitragen. In Summe wird angenommen, dass sich diese gegenläufigen Entwicklungen weitgehend ausgleichen, sodass keine wesentliche Veränderung der GKV-Zielpopulation zu erwarten ist.

Eine in etwa gleichbleibende Patientenzahl im verwandten Anwendungsgebiet der C3G wurde in einem vergangenen Verfahren zu Iptacopan auf Basis von historischen Daten abgeleitet. Damit liegt die 5-Jahres-Prognose in einer plausiblen Größenordnung.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pegcetacoplan (Aspaveli®)	Erwachsene und Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	73 – 182
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation wurde, wie unter Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan wurde auf Basis der Ergebnisse der VALIANT-Studie bewertet (siehe Modul 4 D, Abschnitt 4.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden für die Beschreibung der Erkrankung bzw. des therapeutischen Bedarfs in einer Freihandsuche relevante Publikationen identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte basierend auf den Informationen der Fachinformation von Pegcetacoplan [91].

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine Freihandsuche nach öffentlich verfügbaren Angaben durchgeführt. Da für Deutschland keine öffentlich zugängliche systematische Erfassung vorlag, wurden epidemiologische Daten zu pIC-MPGN-Patienten und zur Herleitung der Zielpopulation von Pegcetacoplan auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse erhoben. Die Methodik dieser Analyse wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in

Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Cook HT, Pickering MC. *Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies*. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11 (1): 14–22. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.217>.
2. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël L-H, et al. *C3 glomerulopathy: a new classification*. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6 (8): 494–9. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.85>.
3. Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. *Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties*. *Kidney International*. 2020; 98 (5): 1135–48. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.053>.
4. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, et al. *Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN*. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29 (1): 283–94. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030258>.
5. Bomback AS, Charu V, Fakhouri F. *Challenges in the Diagnosis and Management of Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and Complement 3 Glomerulopathy*. *Kidney Int Rep*. 2025; 10 (1): 17–28. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.09.017>.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN); Auflage/Version Datum: März 2025, V01* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/090-003>.
7. Sethi S, Nester CM, Smith RJH. *Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion*. *Kidney International*. 2012; 81 (5): 434–41. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.399>.
8. Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Caverro T, Praga M. *Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease*. *Nephron*. 2020; 144 (6): 272–80. <https://doi.org/10.1159/000507254>.
9. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. *C3 glomerulopathy: consensus report*. *Kidney International*. 2013; 84 (6): 1079–89. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.377>.
10. Servais A, Noël L-H, Roumenina LT, et al. *Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies*. *Kidney International*. 2012; 82 (4): 454–64. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.63>.
11. Masoud S, Downward L, Wong K, et al. *#1011 Clinical characteristics and outcomes of C3 glomerulopathy and immune complex MPGN from the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR)*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024; 39 (Supplement_1): i664-i666. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae069.403>.
12. Masoud S, Wong K, Pitcher D, et al. *Quantifying association of early proteinuria and eGFR changes with long-term kidney failure hazard in C3G and IC-MPGN* [online]. 2024 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.02.03.24301605v2.full.pdf>.

13. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. *Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation*. *Front Immunol*. 2015; 6 (n.a.): 262. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00262>.
14. Iatropoulos P, Noris M, Mele C, et al. *Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome*. *Molecular Immunology*. 2016; 2016 (71): 131–42. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2016.01.010>.
15. Meuleman M-S, Grunenwald A, Chauvet S. *Complement C3-targeted therapy in C3 glomerulopathy, a prototype of complement-mediated kidney diseases*. *Semin Immunol*. 2022; 60 (n.a.): 101634. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101634>.
16. Willows J, Brown M, Sheerin NS. *The role of complement in kidney disease*. *Clin Med (Lond)*. 2020; 20 (2): 156–60. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0452>.
17. Zhang A, Huang S. *Progress in pathogenesis of proteinuria*. *Int J Nephrol*. 2012; 2012 (10.1155): 314251. <https://doi.org/10.1155/2012/314251>.
18. Anders H-J, Kitching AR, Leung N, Romagnani P. *Glomerulonephritis: immunopathogenesis and immunotherapy*. *Nat Rev Immunol*. 2023; 23 (7): 453–71. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00816-y>.
19. Politano SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. *Nephrotic Syndrome*. *Prim Care*. 2020; 47 (4): 597–613. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.002>.
20. Macé C, Chugh SS. *Nephrotic syndrome: components, connections, and angiopoietin-like 4-related therapeutics*. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25 (11): 2393–8. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014030267>.
21. Khanna R. *Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome*. *Mo Med*. 2011; 108 (1): 33–6.
22. Kovala M, Seppälä M, Räisänen-Sokolowski A, et al. *Diagnostic and Prognostic Comparison of Immune-Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy*. *Cells*. 2023; 12 (5): 712. <https://doi.org/10.3390/cells12050712>.
23. Budin-Ljosne I, Carver R, Sand B. *The IMPACT study - Identifying the perspectives of patients diagnosed with primary membranoproliferative glomerulonephritis and/or parents of patients regarding potential participation in future clinical trials* [online]. 2023 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.era-decode.eu/downloads/IMPACTstudy_DECODE_Report_Sept2023.pdf.
24. Rich C, Decker D, Quintana LF, et al. *Real-world survey on healthcare resource utilisation and physician-reported burden in patients with primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis* [online]. 2024 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2024-4013/144619>.
25. Sethi S, Fervenza FC. *Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity*. *N Engl J Med*. 2012; 366 (12): 1119–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1108178>.
26. Caravaca-Fontán F, Toledo-Rojas R, Huerta A, et al. *Comparative Analysis of Proteinuria and Longitudinal Outcomes in Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy*. *Kidney Int Rep*. 2025; 10 (4): 1223–36. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.01.024>.

27. Vivarelli M, van de Kar N, Labbadia R, et al. *A clinical approach to children with C3 glomerulopathy*. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37 (3): 521–35. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05088-7>.
28. Noris M, Remuzzi G. *C3G and Ig-MPGN-treatment standard*. *Nephrol Dial Transplant*. 2024; 39 (2): 202–14. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad182>.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney International*. 2024; 105 (4S): 117–314.
30. Levey AS, Grams ME, Inker LA. *Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease*. *N Engl J Med*. 2022; 386 (22): 2120–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2201153>.
31. Schaefer F, Hofstetter J, Ruiz EM, et al. *#1196 C3G and ic-MPGN across the life span: findings from the European Rare Kidney Disease Registry*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024; 39 (Supplement_1): 0. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae069.029>.
32. Heiderscheidt AK, Hauer JJ, Smith RJH. *C3 glomerulopathy: Understanding an ultra-rare complement-mediated renal disease*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022; 190 (3): 344–57. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31986>.
33. Java A, Fuller L. *Establishing the Future Direction of Clinical Outcomes in C3 Glomerulopathy: Perspectives From a Patient and a Physician*. *Kidney Med*. 2025; 7 (1): 100928. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2024.100928>.
34. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. *C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease*. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15 (3): 129–43. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0107-2>.
35. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS, et al. *Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence*. *Kidney International*. 2014; 85 (2): 450–6. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.340>.
36. Andeen NK, Hou J. *Diagnostic Challenges and Emerging Pathogeneses of Selected Glomerulopathies*. *Pediatr Dev Pathol*. 2024; 27 (5): 387–410. <https://doi.org/10.1177/10935266241237656>.
37. Nester C, Decker DA, Meier M, et al. *Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024; 19 (9): 1201–8. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000505>.
38. Masoud S, Wong K, Downward L, et al. *Clinical Predictors of Long-term Outcomes in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis within the UK RaDaR Registry*. *medRxiv*. 2024; 2024 (N.A.): 2024.02.03.24301605. <https://doi.org/10.1101/2024.02.03.24301605>.
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases*. *Kidney International*. 2021; 100 (4S): S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
40. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, et al. *Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis*. *Kidney International*. 2014; 85 (1): 158–65. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.252>.

41. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, et al. *Cardiovascular disease in dialysis patients*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018; 33 (suppl_3): iii28-iii34. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy174>.
42. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. *The current and future landscape of dialysis*. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16 (10): 573–85. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0315-4>.
43. Modi ZJ, Lu Y, Ji N, et al. *Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Young Adults With End-stage Renal Disease: An Analysis of the US Renal Data System*. *JAMA Cardiol*. 2019; 4 (4): 353–62. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0375>.
44. Davison SN, Jhangri GS. *Impact of pain and symptom burden on the health-related quality of life of hemodialysis patients*. *J Pain Symptom Manage*. 2010; 39 (3): 477–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.08.008>.
45. Fletcher BR, Damery S, Aiyegbusi OL, et al. *Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis*. *PLoS Med*. 2022; 19 (4): e1003954. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003954>.
46. Li PK-T, Chu KH, Chow KM, et al. *Cross sectional survey on the concerns and anxiety of patients waiting for organ transplants*. *Nephrology (Carlton)*. 2012; 17 (5): 514–8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01615.x>.
47. Pompili M, Venturini P, Montebovi F, et al. *Suicide risk in dialysis: review of current literature*. *Int J Psychiatry Med*. 2013; 46 (1): 85–108. <https://doi.org/10.2190/PM.46.1.f>.
48. ERA Registry. *ERA Registry Annual Report 2022* [online]. 2024 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2024/09/ERA-Registry-Annual-Report2022.pdf>.
49. Wilson GJ, Cho Y, Teixeira-Pinto A, et al. *Long-term outcomes of patients with end-stage kidney disease due to membranoproliferative glomerulonephritis: an ANZDATA registry study*. *BMC Nephrol*. 2019; 20 (1): 417. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1605-6>.
50. Häckl D, Kossack N, Schoenfelder T. *Prävalenz, Kosten der Versorgung und Formen des dialysepflichtigen chronischen Nierenversagens in Deutschland: Vergleich der Dialyseversorgung innerhalb und außerhalb stationärer Pflegeeinrichtungen*. [Prevalence, Costs of Medical Treatment and Modalities of Dialysis-dependent Chronic Renal Failure in Germany: Comparison of Dialysis Care of Nursing Home Residents and in Outpatient Units]. *Gesundheitswesen*. 2021; 83 (10): 818–28. <https://doi.org/10.1055/a-1330-7152>.
51. Spektrum Dialyse. *Übersicht zur Kostenpauschale für Dialyse und Verteilung der Dialyseplätzen/Dialyseeinrichtungen* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.spektrum-dialyse.de/was-kostet-die-dialyse/was-kostet-dialyse/>.
52. Bundesärztekammer. *Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation*. *Deutsches Ärzteblatt Online*. 2021; 2021 (.): 1–15. https://doi.org/10.3238/arztebl.2021.rili_baek_OrgaWIOvNierenTx20210316.
53. Mayer K, Müller M, Schmidt J, Weigand MA. *Intensivbehandlung nach Transplantation solider Organe*. [Not Available]. *Die Intensivmedizin*. 2014; 2014 (Jul 7): 1219–43. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54953-3_90.

54. Eurotransplant. *Kidney transplants in Germany, by year, by donor type, by organ combination* [online]. 2026 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text=&search_collection=.
55. Eurotransplant. *Active waiting list (at year-end) in All ET, by year, by country, by organ* [online]. 2026 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=by+organ&search_region=Germany&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text=&search_collection=.
56. Kolbrink B, Kakavand N, Voran JC, et al. *Allocation Rules and Age-Dependent Waiting Times for Kidney Transplantation*. Dtsch Arztebl Int. 2024; 121 (17): 559–65. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0137>.
57. Ceyhan Y, Soylu D. *Moderator Effect of Transplant Waiting Time on the Relationship Between Hopelessness and Death Anxiety in Patients Waiting for Organ Transplant*. Omega (Westport). 2024; 88 (3): 785–806. <https://doi.org/10.1177/00302228231208389>.
58. Bundesinstitut für Öffentliche Gesundheit. *Wartelistenführung und Vermittlung von Organen* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.organspende-info.de/organspende/ablauf-einer-organspende/wartelisten-vermittlung-transplantation/>.
59. Aufhauser DD, Peng AW, Murken DR, et al. *Impact of prolonged dialysis prior to renal transplantation*. Clin Transplant. 2018; 32 (6): e13260. <https://doi.org/10.1111/ctr.13260>.
60. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. *Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors*. N Engl J Med. 2001; 344 (10): 726–31. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103083441004>.
61. Eurotransplant. *Waiting list mortality in Germany, by year, by organ* [online]. 2026 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text=&search_collection=.
62. Caravaca-Fontán F, Polanco N, Villacorta B, et al. *Recurrence of immune complex and complement-mediated membranoproliferative glomerulonephritis in kidney transplantation*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2023; 38 (1): 222–35. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac148>.
63. Halfon M, Taffé P, Bucher C, et al. *Outcome of Patients Transplanted for C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis*. Kidney Int Rep. 2025; 10 (1): 75–86. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.10.008>.
64. Patry C, Webb NJA, Feißt M, et al. *Kidney transplantation in children and adolescents with C3 glomerulopathy or immune complex membranoproliferative glomerulonephritis: a real-world study within the CERTAIN research network*. Pediatr Nephrol. 2024; 39 (12): 3569–80. <https://doi.org/10.1007/s00467-024-06476-5>.
65. O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, et al. *Kidney Transplantation Outcomes across GN Subtypes in the United States*. J Am Soc Nephrol. 2017; 28 (2): 632–44. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016020126>.

66. Haider MZ, Aslam A. *Proteinuria* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564390/>.
67. Caravaca-Fontán F, Fakhouri F, Licht C, et al. *Delphi Consensus on Surrogate End Points in C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis*. *Kidney Int Rep*. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.10.028>.
68. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. *Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options*. *Circulation*. 2021; 143 (11): 1157–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>.
69. Segall L, Nistor I, Covic A. *Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review*. *Biomed Res Int*. 2014; 2014 (May 15): 937398. <https://doi.org/10.1155/2014/937398>.
70. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. *Chronic Kidney Disease*. *Lancet*. 2017; 389 (10075): 1238–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5).
71. Lee M, Saver JL, Chang K-H, et al. *Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis*. *BMJ*. 2010; 341 : c4249. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4249>.
72. Angelo JR, Bell CS, Braun MC. *Allograft failure in kidney transplant recipients with membranoproliferative glomerulonephritis*. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57 (2): 291–9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.09.021>.
73. Khandelwal P, Bhardwaj S, Singh G, et al. *Therapy and outcomes of C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis*. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36 (3): 591–600. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04736-8>.
74. Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M, et al. *Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015*. *Clin Exp Nephrol*. 2018; 22 (4): 797–807. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1513-7>.
75. Cravedi P, Remuzzi G. *Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease*. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76 (4): 516–23. <https://doi.org/10.1111/bcp.12104>.
76. Kavanagh D, Ariceta G, Vivarelli M, et al. *Current and Emerging Therapies for C3 Glomerulopathy and Primary (Idiopathic) Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis*. *Kidney Int Rep*. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.10.020>.
77. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, et al. *C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy*. *Kidney International*. 2018; 93 (4): 977–85. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.10.022>.
78. Apellis Pharmaceuticals, Inc. *APL2-C3G-310 Clinical Study Report (CSR) A PHASE 3, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLINDED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PEGCETACOPLAN IN PATIENTS WITH C3 GLOMERULOPATHY OR IMMUNE-COMPLEX MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS vom 05.12.2024*. 2024.
79. Humphrey TJL, James G, Wittbrodt ET, et al. *Adverse clinical outcomes associated with RAAS inhibitor discontinuation: analysis of over 400 000 patients from the UK Clinical*

- Practice Research Datalink (CPRD)*. Clin Kidney J. 2021; 14 (10): 2203–12.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfab029>.
80. Jefferson JA. *Complications of Immunosuppression in Glomerular Disease*. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13 (8): 1264–75. <https://doi.org/10.2215/CJN.01920218>.
81. Rostaing L, Jouve T, Terrec F, et al. *Adverse Drug Events after Kidney Transplantation*. J Pers Med. 2023; 13 (12): 1–15. <https://doi.org/10.3390/jpm13121706>.
82. European Medicines Agency. *Orphan Maintenance Assessment Report Aspaveli (pegcetacoplan) Treatment of C3 glomerulopathy with or without immune complexes EU/3/22/2716* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/aspaveli-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf-0.
83. Heaf JG, Sørensen SS, Hansen A. *Increased incidence and improved prognosis of glomerulonephritis: a national 30-year study*. Clin Kidney J. 2021; 14 (6): 1594–602. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa169>.
84. Zaza G, Bernich P, Lupo A. *Incidence of primary glomerulonephritis in a large North-Eastern Italian area: a 13-year renal biopsy study*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013; 28 (2): 367–72. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs437>.
85. Laurens W, Deleersnijder D, Dendooven A, et al. *Epidemiology of native kidney disease in Flanders: results from the FCGG kidney biopsy registry*. Clin Kidney J. 2022; 15 (7): 1361–72. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac033>.
86. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung. *Studienbericht: C3G/pIC-MPGN – Epidemiologie und Behandlungslandschaft in Deutschland*. 2026.
87. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. *Hochrechnung der GKV-Zielpopulation auf die gesamte Zielpopulation*. 2026.
88. Ständer S, Ketz M, Kossack N, et al. *Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis*. Acta Derm Venereol. 2020; 100 (18): adv00309. <https://doi.org/10.2340/00015555-3655>.
89. Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Wegweiser ICD-10-GM: Wesentliche Regelungen für den vertragsärztlichen Bereich* [online]. 2024 [Zugriff: 02.02.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/infothek/publikationen/praxisinfo/praxisinfo-kodieren-icd-10-gm-wegweiser.pdf>.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-059 vom 23.05.2025*. 2025.
91. Swedish Orphan Biovitrum AB. *ASPAVELI® 1 080 mg Infusionslösung; Stand der Fachinformation: Januar 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: www.fachinfo.de.
92. Aragon TJ. *CRAN: Contributed Packages*; 2020.
93. Fay MP, Feuer EJ. *Confidence intervals for directly standardized rates: a method based on the gamma distribution*. Stat Med. 1997; 16 (7): 791–801. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19970415\)16:7<791::aid-sim500>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19970415)16:7<791::aid-sim500>3.0.co;2-#).
94. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen)* [online]. 2024 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtstaatsangehoerigkeit.html.

95. Bundesministerium für Gesundheits. *Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2023* [online]. 2024 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Iptacopan (Komplement-3-Glomerulopathie) Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V* [online]. 2025 [Zugriff: 02.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8633/2025-05-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Iptacopan_D-1186.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ^a (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
zu bewertendes Arzneimittel					
Pegcetacoplan (Aspaveli [®])	Erwachsene und Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN	kontinuierlich, zweimal wöchentlich	104,3	1	104,3
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^b					
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Die Behandlung mit Pegcetacoplan wird lebenslang zweimal wöchentlich empfohlen [1]. Die Bestimmung der Behandlungstage pro Jahr basiert auf der Anzahl an Kalenderwochen, berechnet auf der Grundlage von 365 Tagen pro Jahr (365 Tage/7 Tage pro Woche). Damit erfolgt die Behandlung an 104,3 Tagen pro Patient pro Jahr. Diese Berechnung ist analog zu dem G-BA Beschluss aus dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1045[2].</p> <p>b: Pegcetacoplan (Aspaveli[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [3]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [4], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Fachinformation Aspaveli[®] 2026 [1]</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen, da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem AWG mit Pegcetacoplan behandelte Patientenpopulation, klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist (vgl. Abschnitt 3.2.4). Deshalb gelten die in Tabelle 3-16 beschriebenen Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer und die im Folgenden beschriebenen Angaben zum Verbrauch sowie zu den Kosten für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Die in diesem Abschnitt dargestellten Werte zu den Kosten sind kaufmännisch auf 2 Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch ungerundete Zahlen herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pegcetacoplan

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Pegcetacoplan (Aspaveli®) zweimal wöchentlich (Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche) zur s. c. Selbstverabreichung in einer Konzentration von 1.080 mg in einer 20 ml Infusionslösung (54 mg Pegcetacoplan/ml) mit einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe. Die Infusionsdauer beträgt ca. 30 Minuten bei Verwendung von 2 Infusionsstellen oder ca. 60 Minuten bei Verwendung einer Infusionsstelle [1].

Da es sich bei der pIC-MPGN um eine chronische Erkrankung handelt, muss die Behandlung lebenslang fortgesetzt werden [1]. Die Kosten werden entsprechend für einen Behandlungszeitraum von einem Jahr in der Erhaltungsdosis dargestellt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zu bewertendes Arzneimittel				
Pegcetacoplan (Aspaveli®)	Erwachsene Patienten und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN (Körpergewicht ≥ 50 kg)	104,3	1.080 mg ($\cong 1$ Dfl. à 1.080 mg), zweimal wöchentlich	112.644 mg ($\cong 104,3$ Dfl. à 1.080 mg)
	Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN (Körpergewicht 35 bis < 50 kg)	104,3	810 mg ($\cong 1$ Dfl. à 1.080 mg), zweimal wöchentlich	112.644 mg ($\cong 104,3$ Dfl. à 1.080 mg)
	Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN (Körpergewicht 30 bis < 35 kg)	104,3	648 mg ($\cong 1$ Dfl. à 1.080 mg), zweimal wöchentlich	112.644 mg ($\cong 104,3$ Dfl. à 1.080 mg)
zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^b				
<p>a: Es wird ausschließlich die Erhaltungsdosis dargestellt, da dies den regelhaft anfallenden GKV-Kosten entspricht.</p> <p>b: Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [3]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [4], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Fachinformation Aspaveli® 2026 [1]</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Pegcetacoplan

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Pegcetacoplan (Aspaveli®) pro Patient wurde basierend auf den Angaben der Fachinformation berechnet [1].

Pegcetacoplan wird bei erwachsenen Patienten unabhängig vom Körpergewicht und bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren ab einem Körpergewicht von ≥ 50 kg in einer Dosis von 1.080 mg kontinuierlich zweimal wöchentlich und somit an 104,3 Tagen pro Jahr verabreicht. Die Dosen werden jeweils aus einer 1.080 mg Durchstechflasche entnommen, wobei kein Verwurf anfällt. Der Jahresverbrauch von Pegcetacoplan entspricht 112.644 mg.

Für den folgenden Verbrauch bei jugendlichen Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 30 kg und weniger als 50 kg ist zu berücksichtigen, dass gemäß Mikrozensus 2017 nur 12-Jährige ein durchschnittliches Körpergewicht von weniger als 50 kg aufweisen. Gemäß Destatis liegt der Anteil von 12-Jährigen – die im Durchschnitt 47,1 kg wiegen – an der gesamten Bevölkerung ab 12 Jahren mit ca. 1 % in einer vernachlässigbaren Größenordnung [5]. Demnach ist davon auszugehen, dass der Verwurf im Zusammenhang mit dieser Gewichtsklasse nur in Einzelfällen auftritt bzw. im Versorgungsalltag kaum eine Rolle spielen wird.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am

Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
zu bewertendes Arzneimittel		
Pegcetacoplan (Aspaveli®)	29.481,74 € pro Packung (AVP) ^a	27.796,86 € pro Packung ^a [1,77 € ^b ; 1.683,11 € ^c]
zweckmäßige Vergleichstherapie		
nicht zutreffend ^d		
<p>a: Es handelt sich hierbei um die Kosten für eine Packungsgröße von 8 Durchstechflaschen. Pro Behandlung wird ein Durchstechflaschen à 1.080 mg Pegcetacoplan verbraucht.</p> <p>b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V.</p> <p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V.</p> <p>d: Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [3]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [4], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Fachinformation Aspaveli® 2026 [1]</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pegcetacoplan

Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist im Handel in einer Packungsgröße von 1 und 8 Durchstechflaschen erhältlich. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird nachfolgend nur die kostengünstigere Packungsgröße (8 Durchstechflaschen) dargestellt: Zur Berechnung der GKV-Kosten von Pegcetacoplan wurde ein Apothekenverkaufspreis (AVP) in Höhe von 29.481,74 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (24.044,48 €) in Höhe von 1.683,11 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 27.796,86 € pro 8 Durchstechflaschen [6–8].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Pegcetacoplan (Aspaveli®)	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN	Infusionspumpe	einmal alle 5 Jahre [9]	0,2
	Patienten ohne Impfung gegen bekapselte Bakterien, darunter <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> Serotypen A, C, W, Y und B sowie <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B, in den letzten 2 Jahren oder bei unbekannter Impfanamnese, vor Beginn der Therapie	Impfung gegen Meningokokken, Pneumokokken und <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B	einmalig vor Behandlungsbeginn bei letzter Impfung > 2 Jahre oder unbekannter Impfanamnese ^a (nur im 1. Jahr)	1 (nur im 1. Jahr)

	Patienten ohne Impfung gegen bekapselte Bakterien, darunter <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> Serotypen A, C, W, Y und B sowie <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B, in den letzten 2 Jahren oder bei unbekannter Impfanamnese, bei denen eine sofortige Therapie angezeigt ist, vor Beginn der Therapie	Antibiotika-prophylaxe gegen bekapselte Bakterien ^b	einmalig ab Behandlungsbeginn bis 2 Wochen nach der Impfung (nur im 1. Jahr)	1 (nur im 1. Jahr)
zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend				
<p>a: Für Nachimpfungen sollen nationale Richtlinien beachtet werden.</p> <p>b: Die erforderlichen Impfstoffe gegen bekapselte Bakterien müssen so bald wie möglich verabreicht werden.</p> <p>c: Pegcetacoplan (Aspaveli[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [3]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [4], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Fachinformation Aspaveli[®] 2026 [1]</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Pegcetacoplan

Spritzeninfusionspumpe

Für die Selbstverabreichung von Pegcetacoplan (Aspaveli[®]) wird eine handelsübliche Spritzeninfusionspumpe benötigt. Auf dem deutschen Markt sind mehrere Spritzeninfusionspumpen von verschiedenen Anbietern verfügbar. Bei Hilfsmitteln besteht die Besonderheit, dass eine Vielzahl an Verträgen zwischen einzelnen kassenärztlichen Vereinigungen und einzelnen Krankenkassen zu den Kosten von Hilfsmitteln existiert. Aufgrund der möglichen Auswahl von Spritzeninfusionspumpen für die Verabreichung von Pegcetacoplan und der regional unterschiedlichen Vereinbarungen bezüglich Hilfsmittellieferverträgen sind die Kosten für die Spritzeninfusionspumpe und deren Zubehör nicht bezifferbar.

Impfungen/Antibiotikaprophylaxe

Gemäß Fachinformation von Pegcetacoplan muss vor Beginn der Therapie eine Impfung gegen bekapselte Bakterien, darunter *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* Serotypen A, C, W, Y und B sowie *Haemophilus influenzae* Typ B, in den letzten 2 Jahren vorliegen [1]. Bei

einer Impfung, die mehr als 2 Jahre zurückliegt, oder bei unbekannter Impfanamnese ist eine Impfung gegen Meningokokken, Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* Typ B vor Beginn der Therapie mit Pegcetacoplan erforderlich [1]. Es ist davon auszugehen, dass diese Pflichtimpfungen gemäß Fachinformation entsprechend der Impfrichtlinie § 11 Abs. 4 erstattet werden [10]. Aufgrund des unterschiedlichen Impfstatus sind die entstehenden Kosten nicht zu quantifizieren und werden daher nicht als zusätzliche Inanspruchnahme ausgewiesen.

Bei einer sofortigen Therapie mit Pegcetacoplan sind die erforderlichen Impfstoffe so bald wie möglich zu verabreichen und es muss bis 2 Wochen nach der Impfung eine Behandlung mit geeigneten Antibiotika erfolgen [1]. Da die erforderliche Antibiotikabehandlung jedoch voraussichtlich nur für einen geringen Anteil der Patienten und auch nur einmalig zu Beginn der Behandlung mit Pegcetacoplan anfällt, wird die Leistung nicht als zusätzliche Inanspruchnahme aufgrund der Pegcetacoplan-Behandlung ausgewiesen.

Untersuchungen

Gemäß Fachinformation werden regelmäßig Untersuchungen vorgenommen, darunter Bluttests zur Bestimmung des Laktatdehydrogenase (LDH)-Wertes sowie Tests der Nierenfunktion [1]. Da die Untersuchungen zwar regelmäßig durchgeführt werden, aber kein festes Schema besteht, sind die entstehenden Kosten nicht zu quantifizieren und werden daher nicht als zusätzliche Inanspruchnahme ausgewiesen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
zu bewertendes Arzneimittel	
nicht zutreffend	
zweckmäßige Vergleichstherapie	
nicht zutreffend ^a	
<p>a: Pegcetacoplan (Aspaveli[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [3]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [4], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht unzutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
zu bewertendes Arzneimittel			
nicht zutreffend			
zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^a			
<p>a: Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [3]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [4], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
zu bewertendes Arzneimittel					
Pegcetacoplan (Aspaveli®)	Erwachsene Patienten und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN (Körpergewicht ≥ 50 kg)	362.401,56 €	/	/	362.401,56 €
	Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN (Körpergewicht 35 bis < 50 kg)	362.401,56 €	/	/	362.401,56 €
	Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN (Körpergewicht 30 bis < 35 kg)	362.401,56 €	/	/	362.401,56 €
zweckmäßige Vergleichstherapie					
nicht zutreffend ^b					
<p>a: Die hier dargestellten Werte zu den Kosten sind kaufmännisch auf 2 Nachkommastellen gerundet. Zur Berechnung wurden jedoch ungerundete Zahlen herangezogen.</p> <p>b: Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [3]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [4], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2026 [8]</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Aktuelle Versorgungssituation und Patientenpräferenz

Derzeitig stehen nur symptomatische und keine zugelassenen krankheitsmodifizierenden Therapien zur Behandlung der pIC-MPGN bei erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren zur Verfügung.

Es liegen aktuell keine Daten über Patientenpräferenzen vor, die einen Rückschluss auf den Einfluss der vorhandenen Therapiemöglichkeiten auf die Versorgungsanteile von Pegcetacoplan zulassen würden.

Es ist davon auszugehen, dass sich – je nach individueller Präferenz und ärztlicher Rücksprache – die Patientenversorgung aus supportiven Therapien, Immunsuppressiva und aus Pegcetacoplan zusammensetzen wird.

Um die zu erwartenden Versorgungsanteile quantitativ einzuschätzen, werden nachfolgend mögliche Faktoren, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Pegcetacoplan haben könnten, beschrieben.

Kontraindikationen

Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Pegcetacoplan oder gegen die sonstigen verwendeten Bestandteile ist die Behandlung kontraindiziert. Die Komplementinhibition kann schwere Infektionen prädisponieren, die durch bekapselte Bakterien, darunter *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* Serotypen A, C, W, Y und B sowie *Haemophilus influenzae* Typ B, hervorgerufen werden. Daher ist für Patienten mit nicht ausgeheilten Infektion durch die o. g. bekapselten Bakterien die Behandlung mit Pegcetacoplan kontraindiziert. Zudem ist der Beginn der Therapie mit Pegcetacoplan kontraindiziert bei Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen die o. g. bekapselten Bakterien, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis 2 Wochen nach der Impfung [1]. Da keine Angaben zur Häufigkeit der Kontraindikationen vorliegen, kann nicht eingeschätzt werden, wie sich Kontraindikationen auf die Größe der Zielpopulation auswirken.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Es ist davon auszugehen, dass die Versorgung mit Pegcetacoplan vornehmlich ambulant erfolgt, da Pegcetacoplan durch den Patienten nach Einweisung durch qualifiziertes medizinisches Fachpersonal selbst s. c. verabreicht wird [1].

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

Derzeitig stehen gemäß der aktuellen S3-Leitlinie für Patienten mit pIC-MPGN als Behandlungsoptionen lediglich supportive Therapien und Immunsuppressiva zur Verfügung [11]. Die verfügbaren Therapien bieten allerdings nur eine begrenzte, unspezifische und unvorhersehbare Wirksamkeit in Bezug auf eine Verhinderung der Krankheitsprogression und zielen größtenteils auf die mit pIC-MPGN assoziierten entzündlichen Prozesse und eine Linderung der Symptome ab [12, 13].

Pegcetacoplan erreicht als erster und einziger krankheitsmodifizierender Wirkstoff eine effektive und klinisch relevante Reduktion der Proteinurie, eine Stabilisierung der eGFR und eine überwiegend vollständige Auflösung von C3c-Ablagerungen. Damit erfüllt Pegcetacoplan alle zentralen Therapieziele der Komplementinhibition und kann so das Fortschreiten der Erkrankung, den damit verbundenen Verlust der Nierenfunktion und die Entwicklung zum Nierenversagen verlangsamen oder sogar aufhalten [14, 15]. Folglich werden Patienten mit pIC-MPGN in der Versorgung maßgeblich von einer Behandlung mit Pegcetacoplan profitieren. Daher wird davon ausgegangen, dass Pegcetacoplan für die Zielpopulation eine relevante Therapieoption im Versorgungsalltag darstellt.

Aussagen zu dem genauen Anteil an Patienten im vorliegenden AWG, die aufgrund von Kontraindikationen oder Abbrüchen der Therapie nicht mit Pegcetacoplan behandelt werden können, können nicht getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die in Abschnitt 3.3.5 dargestellte Kostenberechnung basiert auf einer Onlineabfrage zum aktuellen Herstellerabgabepreis und dem AVP der jeweiligen Arzneimittel in der LauerTaxe® (Stand: 01.01.2026). Die Angaben zum Behandlungsschema und der Dosierung wurden aus der Fachinformation von Pegcetacoplan entnommen [1]. Die Berechnungen der Kosten unter Einbezug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte aus der Arzneimittelpreisverordnung wurden in Microsoft Excel durchgeführt und auf 2 Nachkommastellen gerundet [8].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. ASPAVELI® 1 080 mg Infusionslösung; Stand der Fachinformation: Januar 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten)* [online]. 2024 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10969/2024-11-22_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-1045_TrG.pdf.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung* [online]. 1988 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [in Kraft getreten am 18. November 2025]*. [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
5. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Code: 12411-0005; Verfügbarer Zeitraum: 31.12.1970 - 31.12.2024* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0005>.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *SGB V Sozialgesetzbuch Gesetzliche Krankenversicherung - § 130 SGB V Rabatt; 1988*.

7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *SGB V Sozialgesetzbuch Gesetzliche Krankenversicherung - § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer*; 1988.
8. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. *Berechnung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung für Pegcetacoplan (Aspaveli®) für C3G*. 2026.
9. Institut der deutschen Wirtschaft Köln e. V. *Produktinformation: CRONO S-PID4 20; Art.-Nr.: CRONO S-PID4 20; REHADATGKV-Hilfsmittelverzeichnis* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.rehadat-gkv.de/produkt/index.html?sys=03.29.11.0009&s3f=s3f>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Schutzimpfungen nach § 20i Absatz 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie/SI-RL)* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3856/SI-RL_2025-06-05_iK-2025-07-11.pdf.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN); Auflage/Version Datum: März 2025, V01* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/090-003>.
12. Noris M, Remuzzi G. *C3G and Ig-MPGN-treatment standard*. *Nephrol Dial Transplant*. 2024; 39 (2): 202–14. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad182>.
13. Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. *Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties*. *Kidney International*. 2020; 98 (5): 1135–48. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.053>.
14. Nester CM, Bomback AS, Ariceta Iraola MG, et al. *VALIANT: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo (PBO)-Controlled, Phase 3 Trial of Pegcetacoplan for Patients with Native or Post-transplant Recurrent Glomerulopathy (C3G) or Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN)*. *J Am Soc Nephrol*. 2024; 35 (10S): SA-OR92. <https://doi.org/10.1681/ASN.2024qdwvz5bg>.
15. Nester C, Decker DA, Meier M, et al. *Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024; 19 (9): 1201–8. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000505>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben sind der Fachinformation von Pegcetacoplan (Aspaveli®) entnommen (Stand: Januar 2026) [1].

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

Die Therapie muss unter der Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen oder renalen Erkrankungen besitzt, eingeleitet werden. Eine Selbstverabreichung und häusliche Infusion sollten bei Patienten erwogen werden, die die Therapie in erfahrenen Behandlungszentren gut vertragen haben. Die Entscheidung über die Möglichkeit einer Selbstverabreichung und häuslicher Infusionen ist nach Beurteilung und Empfehlung des behandelnden Arztes zu treffen.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ASPAVELI ist eine gebrauchsfertige Lösung in Durchstechflaschen zur einmaligen Verwendung. Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, muss dieses Arzneimittel unmittelbar nach Vorbereiten der Spritze infundiert werden.

ASPAVELI ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche wässrige Lösung. Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Flüssigkeit trübe aussieht, Schwebstoffe enthält oder dunkelgelb ist.

Vor Gebrauch immer etwa 30 Minuten warten, bis die Durchstechflasche Raumtemperatur erreicht hat.

Die Schutzkappe von der Durchstechflasche abnehmen, damit der mittlere Teil des grauen Gummistopfens der Durchstechflasche sichtbar ist. Den Stopfen mit einem neuen Alkoholtupfer reinigen und trocknen lassen. Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Schutzkappe fehlt oder beschädigt ist.

Vorbereitung der Spritze:

Option 1: Bei Verwendung eines nadellosen Überleitungssystems (z. B. eines Durchstechflaschenadapters) die Anleitung des Herstellers des Überleitungssystems befolgen.

Option 2: Wenn der Transfer mittels einer Überleitungs-nadel und einer Spritze erfolgt, die nachfolgende Anleitung befolgen:

- Eine sterile Überleitungs-nadel an eine sterile Spritze anbringen.
- Den Spritzenkolben zurückziehen, um die Spritze mit Luft zu füllen, und zwar mit etwa 20 ml.
- Darauf achten, dass die Durchstechflasche aufrecht steht. Die Durchstechflasche nicht auf den Kopf drehen.
- Die luftgefüllte Spritze mit angebrachter Überleitungs-nadel durch die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche stechen.
- Die Spitze der Überleitungs-nadel darf nicht in die Lösung tauchen, damit keine Luftblasen entstehen.
- Den Kolben der Spritze vorsichtig hineindrücken. Dadurch wird die Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche injiziert.
- Die Durchstechflasche umdrehen.
- Die Spitze der Überleitungs-nadel ist jetzt in die Lösung eingetaucht; langsam den Kolben herausziehen, um die Spritze mit der verschriebenen ASPAVELI-Dosis zu füllen.
- Die gefüllte Spritze mit der Überleitungs-nadel aus der Durchstechflasche ziehen.
- Die Überleitungs-nadel nicht wieder mit der Schutzkappe verschließen. Die Nadel von der Spritze abschrauben und in einem punktionssicheren Abwurfbehälter entsorgen.

Anwendung:

ASPAVELI darf nur durch subkutane Infusion mithilfe einer Spritzeninfusionspumpe oder eines On-Body-Delivery-Systems verabreicht werden:

- Die Infusionspumpe mit den Schläuchen gemäß der Anleitung des Herstellers vorbereiten. Bei Verwendung einer Infusionspumpe zählen Abdomen, Oberschenkel, Hüfte oder Oberarme zu den Hautbereichen für die Infusion. Die Infusionsstellen von Infusion zu Infusion regelmäßig wechseln. Wenn an zwei Stellen gleichzeitig infundiert wird, müssen die Infusionsstellen mindestens 7,5 cm voneinander entfernt sein. Die

Infusionsdauer beträgt etwa 30 Minuten (bei Infusion an zwei Stellen) bzw. etwa 60 Minuten (bei einer Infusionsstelle).

- Das On-Body-Delivery-System gemäß der Anleitung des Herstellers vorbereiten. Bei Verwendung des On-Body-Delivery-Systems ist ASPAVELI in das Abdomen zu verabreichen. Die Infusionsstelle von Infusion zu Infusion regelmäßig wechseln. Die patientenindividuelle Infusionsdauer beträgt typischerweise 30 bis 60 Minuten.

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Bei C3G und der primären IC-MPGN handelt es sich um chronische Erkrankungen. Ein Absetzen dieses Arzneimittels wird nicht empfohlen, es sei denn, dies ist klinisch angezeigt.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Anforderungen vor Behandlungsbeginn

Schwere Infektionen mit bekapselten Bakterien

Die Anwendung von Pegcetacoplan kann Patienten für schwerwiegende Infektionen mit bekapselten Bakterien wie *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* prädisponieren. Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Pegcetacoplan gemäß den geltenden nationalen Richtlinien gegen diese Bakterien geimpft werden, es sei denn, das Risiko durch das Aufschieben der Therapie überwiegt gegenüber dem Risiko für die Entwicklung einer Infektion.

Patienten mit bekannter Impfanamnese

Vor der Behandlung mit Pegcetacoplan ist bei Patienten mit bekannter Impfanamnese sicherzustellen, dass die Patienten Impfstoffe gegen bekapselte Bakterien, darunter *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* Serotypen A, C, W, Y und B sowie *Haemophilus influenzae* Typ B in den letzten 2 Jahren vor Beginn der Therapie mit Pegcetacoplan erhalten haben.

Patienten ohne bekannte Impfanamnese

Bei Patienten ohne bekannte Impfanamnese müssen die erforderlichen Impfungen mindestens zwei Wochen vor Erhalt der ersten Dosis von Pegcetacoplan verabreicht werden. Falls eine sofortige Therapie angezeigt ist, müssen die erforderlichen Impfstoffe so bald wie möglich verabreicht werden, und der Patient muss bis zwei Wochen nach der Impfung mit geeigneten Antibiotika behandelt werden.

Überwachung der Patienten auf schwerwiegende Infektionen

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine schwerwiegende Infektion zu verhindern. Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. Alle Patienten sind auf Frühzeichen von Infektionen mit bekapselten Bakterien wie

Neisseria meningitidis, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* zu überwachen, bei Infektionsverdacht sofort zu untersuchen und bei Bedarf mit geeigneten Antibiotika zu behandeln. Die Patienten müssen über diese Anzeichen und Symptome informiert und angewiesen werden, sich gegebenenfalls unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben. Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken von Pegcetacoplan mit den Patienten besprechen.

Art der Anwendung

ASPAVELI darf nur durch subkutane Infusion mithilfe einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe oder eines On-Body-Delivery-Systems verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel kann von den Patienten selbst verabreicht werden. Vor Beginn einer Selbstverabreichung muss der Patient von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal in Bezug auf die Infusionstechnik, die Verwendung einer Spritzeninfusionspumpe oder eines On-Body-Delivery-Systems, das Führen eines Therapieprotokolls, die Erkennung möglicher Nebenwirkungen und die Maßnahmen, die im Falle von Nebenwirkungen zu ergreifen sind, unterwiesen werden.

- Bei Verwendung einer Spritzeninfusionspumpe ist ASPAVELI durch eine subkutane Infusion in das Abdomen, die Oberschenkel, die Hüfte oder die Oberarme zu verabreichen. Die Infusionsstellen sollten regelmäßig gewechselt werden und mindestens 7,5 cm voneinander entfernt sein. Die Infusionsdauer beträgt etwa 30 Minuten (bei Infusion an zwei Stellen) bzw. etwa 60 Minuten (bei einer Infusionsstelle).
- Bei Verwendung eines On-Body-Delivery-Systems ist ASPAVELI in das Abdomen zu verabreichen. Die Infusionsstelle sollte gemäß der Anleitung des Herstellers regelmäßig gewechselt werden. Die patientenindividuelle Infusionsdauer beträgt typischerweise 30 bis 60 Minuten.

Die Infusion in Areale, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist, muss vermieden werden. Die Infusion an Stellen mit Tattoos, Narben oder Dehnungsstreifen muss vermieden werden. Die Infusion muss sofort nach Aufziehen dieses Arzneimittels in die Spritze begonnen werden. Die Verabreichung muss innerhalb von 2 Stunden nach Vorbereitung der Spritze erfolgen. Hinweise zur Zubereitung und Infusion des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6. der Fachinformation.

Dosierung

Pegcetacoplan kann von medizinischem Fachpersonal gegeben oder vom Patienten oder von einer Betreuungsperson nach entsprechender Unterweisung verabreicht werden.

C3G und primäre IC-MPGN

Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als subkutane Infusion mit einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe oder einem Verabreichungssystem zur Anwendung am Körper (On-Body-Delivery-System), die bzw. das Dosen von bis zu 20 ml abgeben kann, verabreicht. Die

zweimal wöchentliche Dosis sollte an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht werden.

Erwachsene Patienten mit C3G oder primärer IC-MPGN

Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als subkutane Infusion von 1 080 mg verabreicht.

Jugendliche Patienten mit C3G oder primärer IC-MPGN

Bei jugendlichen Patienten richtet sich das Dosierungsschema nach dem Körpergewicht des Patienten und umfasst Folgendes:

Körpergewicht	Erste Dosis (Infusionsvolumen)	Zweite Dosis (Infusionsvolumen)	Erhaltungsdosis (Infusionsvolumen)
≥ 50 kg	1 080 mg zweimal wöchentlich (20 ml)		
35 bis < 50 kg	648 mg (12 ml)	810 mg (15 ml)	810 mg zweimal wöchentlich (15 ml)
30 bis < 35 kg	540 mg (10 ml)	540 mg (10 ml)	648 mg zweimal wöchentlich (12 ml)

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis von Pegcetacoplan zur Behandlung von PNH, C3G oder primärer IC-MPGN versäumt wird, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Anschließend sollte das normale Behandlungsintervall wieder eingehalten werden, auch wenn dies zu einem Abstand von weniger als 3 Tagen zwischen der Ersatzdosis und der darauffolgenden Dosis führt.

Patienten mit rezidivierender C3G oder primärer IC-MPGN nach Transplantation

Die Diagnose einer rezidivierenden C3G oder einer primären IC-MPGN nach Transplantation sollte auf der Grundlage einer Nierentransplantatbiopsie gestellt werden. Das Rezidiv einer C3G oder einer primären IC-MPGN kann bei einer routinemäßigen Biopsie nach Transplantation festgestellt werden; andernfalls sollte eine Biopsie durchgeführt werden, wenn klinische Anzeichen auf ein Rezidiv der Erkrankung hindeuten. Wie in der Studie APL2-C3G-204 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) kann die Behandlung mit Pegcetacoplan vor dem Auftreten klinischer Anzeichen wie einer Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) oder einer Zunahme des Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnisses (uPCR) begonnen werden. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pegcetacoplan bei Patienten mit rezidivierender C3G oder primärer IC-MPGN nach Transplantation in klinischen Studien vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Überdosierung

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Überdosierung gemeldet, wobei keine neuen sicherheitsrelevanten Ereignisse beobachtet wurden. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf eventuelle Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine entsprechende symptomatische Behandlung einzuleiten.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Pegcetacoplan oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Eine Therapie mit Pegcetacoplan darf nicht eingeleitet werden bei Patienten:

- mit nicht ausgeheilter Infektion mit bekapselten Bakterien wie *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zwei Wochen nach der Impfung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen sowie kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Ältere Patienten

Obwohl in klinischen Studien keine altersbedingten Unterschiede erkennbar waren, reicht die Anzahl der Patienten im Alter ab 65 Jahren nicht aus, um festzustellen, ob sie anders als jüngere Patienten reagieren. Es gibt keine Hinweise darauf, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung von älteren Menschen erforderlich sind.

Nierenfunktionsstörung

Eine schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik (PK) von Pegcetacoplan; daher ist keine Dosisanpassung von Pegcetacoplan bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Pegcetacoplan bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegcetacoplan bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht; es wird jedoch keine Dosisanpassung empfohlen, da nicht davon ausgegangen wird, dass eine Leberfunktionsstörung die Clearance von Pegcetacoplan beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ASPAVELI bei Kindern mit C3G oder primärer IC-MPGN im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern im Alter von < 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine präklinischen Sicherheitsdaten für diese Altersgruppe vorliegen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Pegcetacoplan und eines Zeitraums von mindestens acht Wochen nach der letzten Dosis von Pegcetacoplan zu vermeiden. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kann die Anwendung von Pegcetacoplan nach Abklärung der Risiken und des Nutzens in Betracht gezogen werden (siehe Schwangerschaft in der Fachinformation).

Schwangerschaft

Bisher liegen sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pegcetacoplan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die Anwendung von Pegcetacoplan während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pegcetacoplan in die Muttermilch übergeht. Ob die Möglichkeit besteht, dass gestillte Kinder den Wirkstoff aufnehmen und zu Schaden kommen, ist nicht bekannt. Tierdaten deuten auf eine geringfügige Ausscheidung (weniger als 1 %, pharmakologisch unbedeutend) von Pegcetacoplan in die Muttermilch bei Affen hin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist unwahrscheinlich, dass es bei einem gestillten Kind zu einer klinisch relevanten Exposition kommt.

Es wird empfohlen, das Stillen während der Behandlung mit Pegcetacoplan einzustellen.

Fertilität

Es liegen keine Tier- oder Humandaten zur Wirkung von Pegcetacoplan auf die Fertilität vor. In Toxizitätsstudien wurden keine mikroskopischen Anomalien in männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorganen von Affen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Überempfindlichkeit

Es sind Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. Falls eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich Anaphylaxie) auftritt, muss die Infusion von Pegcetacoplan unverzüglich abgebrochen und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei subkutaner Anwendung von Pegcetacoplan sind Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten angemessen in der richtigen Injektionstechnik unterwiesen werden.

Auswirkungen auf Labortests

Es können Interferenzen zwischen Silica-Reagenzien in Gerinnungsprofilen und Pegcetacoplan auftreten, die zu künstlich verlängerter aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) führen; daher ist die Verwendung von Silica-Reagenzien in Gerinnungstests zu vermeiden.

Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Pegcetacoplan und eines Zeitraums von mindestens acht Wochen nach der letzten Dosis von Pegcetacoplan zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Akkumulierung von Polyethylenglykol (PEG)

ASPAVELI ist ein PEGyliertes Arzneimittel. Die potenziellen Langzeitwirkungen der PEG-Akkumulation in den Nieren, im Plexus choroideus des Gehirns und in anderen Organen sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Regelmäßige Laboruntersuchungen der Nierenfunktion werden empfohlen.

Schulungsmaterial

Alle Ärzte, die beabsichtigen, ASPAVELI zu verschreiben, müssen sicherstellen, dass sie das Schulungsmaterial für Ärzte erhalten haben und mit ihm vertraut sind. Die Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken von ASPAVELI mit den Patienten besprechen und ihnen das Informationspaket für Patienten sowie den Patientenausweis aushändigen. Die Patienten sind anzuweisen, sich umgehend in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome einer schweren Infektion oder Überempfindlichkeitsreaktion während der Therapie mit ASPAVELI bei ihnen auftreten, insbesondere wenn diese auf eine Infektion mit bekapselten Bakterien hindeuten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ASPAVELI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)

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

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

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

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

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

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risk-Management-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von ASPAVELI in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms und des kontrollierten Abgabeprogramms, darunter Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und alle weiteren Aspekte des Programms, mit den national zuständigen Behörden abgesprochen haben.

Das Schulungsprogramm und das kontrollierte Abgabeprogramm haben folgende Ziele:

- Sicherstellen, dass Patienten mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit ASPAVELI gegen *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* und *H. influenzae* geimpft werden
- Sicherstellen, dass Patienten, die den Beginn der Behandlung mit ASPAVELI nicht um 2 Wochen verschieben können, bis 2 Wochen nach den Impfungen Breitband-Antibiotika erhalten
- Sicherstellen, dass die Verabreichung von ASPAVELI nur dann erfolgt, wenn die schriftliche Bestätigung vorliegt, dass der Patient gegen *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* und *H. influenzae* geimpft ist und/oder eine Antibiotikaprophylaxe in Übereinstimmung mit den nationalen Richtlinien erhält
- Sicherstellen, dass verschreibende Ärzte oder Apotheker in Übereinstimmung mit den aktuellen nationalen Impfrichtlinien jährlich an obligatorische Nachimpfungen erinnert werden (einschließlich *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* und *H. influenzae*)

- Ärzte und Patienten über die Anzeichen und Symptome von schwerwiegenden Infektionen informieren
- Sicherstellen, dass verschreibende Ärzte ihren Patienten die Packungsbeilage und den Patientenausweis aushändigen und anhand dieses Materials die Hauptrisiken von ASPAVELI erklären
- Sicherstellen, dass Patienten, die Symptome von schwerwiegenden Infektionen aufweisen, medizinische Notfallbehandlung in Anspruch nehmen und dem Notfallarzt ihren Patientenausweis zeigen
- Verschreibende Ärzte über das Risiko potenzieller Langzeitwirkungen der PEG-Akkumulation und die Empfehlung, entsprechend der klinischen Indikation zu überwachen, wozu auch Laboruntersuchungen gehören, aufklären.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem ASPAVELI auf den Markt kommt, alle Ärzte bzw. Patienten/Betreuungspersonen, die ASPAVELI verschreiben bzw. anwenden, Zugang zu folgendem Schulungsmaterial haben bzw. ihnen dies zur Verfügung gestellt wird:

- Schulungsmaterial für Ärzte:
 - Fachinformation
 - Leitfaden für Ärzte
 - Patientenausweis
- Informationspaket für Patienten:
 - Packungsbeilage für Patienten
 - Leitlinien für Patienten/Betreuungspersonen

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In Abschnitt V („Risk Minimisation Measures“) des RMP sind in Tabelle V.1 die empfohlenen risikominimierenden Maßnahmen zusammengefasst [3]. Diese Angaben sind in Tabelle 3-23 dargestellt. Für die durch die Behandlung entstehenden Risiken werden ausschließlich routinemäßige risikominimierende Maßnahmen empfohlen, sodass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden.

Tabelle 3-23: EU-Risk-Management-Plan – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung
Bedeutende potenzielle Risiken	
Schwerwiegende Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8 • Packungsbeilage, Abschnitt 2, Abschnitt 3, Abschnitt 4 Die Empfehlung zur Überwachung und zur Informierung der Patienten über Anzeichen und Symptome ist in der Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthalten.
Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 • Packungsbeilage, Abschnitt 2 Die Empfehlung zum Absetzen von Pegcetacoplan und zur Einleitung einer geeigneten Behandlung ist in der Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthalten.
Intravasale Hämolyse nach Absetzen des Arzneimittels (nur bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie)	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4 • Packungsbeilage, Abschnitt 2, Abschnitt 3, Abschnitt 4 Die Empfehlung zur Überwachung der Patienten auf Anzeichen und Symptome ist in der Fachinformation enthalten. Wenn ein Absetzen von Pegcetacoplan erforderlich ist, sollte eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden, da die PNH unbehandelt lebensbedrohlich ist. Darüber hinaus sollte ein langsames Ausschleichen in Betracht gezogen werden, und die Patienten sollten mindestens 8 Wochen lang sorgfältig überwacht werden, um eine schwere Hämolyse und andere Reaktionen zu erkennen, da alternative Komplementinhibitoren die Hämolyse möglicherweise nicht so effizient verhindern.
Immunogenität	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitt 4.8
Bösartige Erkrankungen und hämatologische Anomalien	<ul style="list-style-type: none"> • Keine
Mögliche langfristige Auswirkungen der PEG-Akkumulation	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitt 4.4., Abschnitt 5.3
Fehlende Informationen	
Anwendung bei Patienten mit Knochenmarkversagen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine
Anwendung bei Schwangeren	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.6, Abschnitt 5.3 • Packungsbeilage, Abschnitt 2

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung
Langfristige Sicherheit (> 1 Jahr)	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation, Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.6, Abschnitt 4.8, Abschnitt 5.2 Packungsbeilage, Abschnitt 4
Quelle: EU-RMP Pegcetacoplan (Aspaveli®) 2025 [3]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Als Informationsquelle für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die Fachinformation von Pegcetacoplan (Aspaveli®), der EU-RMP für Pegcetacoplan (Aspaveli®) und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verwendet [1–3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. ASPAVELI® 1 080 mg Infusionslösung; Stand der Fachinformation: Januar 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. Swedish Orphan Biovitrum AB. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2026.
3. Swedish Orphan Biovitrum AB. EU-Risk-Management-Plan Pegcetacoplan. 2025.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Januar 2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.

Es liegen keine zwingend erforderlichen Leistungen vor.

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

EBM Stand: 2026/Q1 [2].

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. ASPAVELI® 1 080 mg Infusionslösung.; Stand der Fachinformation: xxxx [online]. 2026 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf>.

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

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

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

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

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

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

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienresultatdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
nicht zutreffend								
Gesamt							/	/
In Prozent (%)								/
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

Nicht zutreffend.