

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegcetacoplan (Aspaveli®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan bei C3G-Patienten	16
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan bei pIC-MPGN-Patienten	19
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%	Prozent
€	Euro
§	Paragraf
®	<i>Registered</i>
Abs.	Absatz
ACE	<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCA	Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Autoantikörper
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
bzw.	Beziehungsweise
C	Komplementprotein (<i>Complement Component</i>)
C3G	C3-Glomerulopathie
C3GN	C3-Glomerulonephritis
ca.	Circa
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (<i>Corona Virus Disease 2019</i>)
d. h.	Das heißt
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale</i>
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches 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.
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
FMU	Morgenurin (<i>First Morning Urine</i> , FMU)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GN	Glomerulonephritis
Halbs.	Halbsatz
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
IC-MPGN	Immunkomplex-vermittelte membranproliferative Glomerulonephritis
ID	Identifikator
Ig	Immunglobulin
IgA	Immunglobulin A
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDQOL	<i>Kidney Disease Quality of Life</i>
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LLN	Untere Normgrenze (<i>Lower Limit of Normal</i>)
LS	<i>Least Square</i>
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MPGN	Membranproliferative Glomerulonephritis
MW	Mittelwert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NB	nicht berechenbar
Nr	Nummer
OD	<i>Orphan Drug</i>
OLP	<i>Open-Label-Phase</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
pIC-MPGN	Primäre immunkomplexvermittelte membranproliferative Glomerulonephritis
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>)
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>) nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Renin-Angiotensin-System
RCP	Randomisierte kontrollierte Phase (<i>Randomized Controlled Phase</i>)
RR	Relatives Risiko
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	<i>Sodium-Glucose Linked Transporter-2</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
uPCR	Urin Protein-Kreatinin-Ratio (<i>Urine Protein-to-Creatinine Ratio</i>)
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
vs.	Versus
WPAI	<i>Work Productivity and Activity Impairment</i>
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstr. 9a 82152 Martinsried

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Anschrift:	SE-112 76 Stockholm Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pegcetacoplan
Handelsname:	Aspaveli®
ATC-Code:	L04AJ03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46020
Pharmazentralnummer (PZN)	1 Durchstechflasche, 1.080 mg Pegcetacoplan: PZN 17857360 8 Durchstechflaschen, 1.080 mg Pegcetacoplan: PZN 17857377
ICD-10-GM-Code	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
Alpha-ID	I7030 Akutes nephritisches Syndrom mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis I7031 Akutes nephritisches Syndrom mit Dense-deposit-Krankheit I7033 Akute progrediente Glomerulonephritis I7032 Akutes nephritisches Syndrom mit Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung I87177 Akute glomeruläre Krankheit I7045 Rapid-progressives nephritisches Syndrom mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis I7046 Rapid-progressives nephritisches Syndrom mit Dense-deposit-Krankheit I7047 Rapid-progressives nephritisches Syndrom mit Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung I87178 Rapid-progressive glomeruläre Krankheit I7064 Persistierende Hämaturie mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis I7066 Persistierende Hämaturie mit Dense-deposit-Krankheit I7068 Persistierende Hämaturie mit Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung I7051 Persistierende Hämaturie I7077 Chronisches nephritisches Syndrom mit Dense-deposit-Krankheit I7078 Chronische progrediente Glomerulonephritis I542 Chronische Glomerulonephritis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I7088 Nephrotisches Syndrom mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis</p> <p>I7089 Nephrotisches Syndrom mit Dense-deposit-Krankheit</p> <p>I7090 Nephrotisches Syndrom mit Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung</p> <p>I77841 Nephrose mit glomerulärer Läsion</p> <p>I137023 Immunoglobulin-vermittelte membranproliferative Glomerulonephritis</p> <p>I1223 Membranproliferative Glomerulonephritis</p> <p>I7092 Progrediente Glomerulonephritis mit Nephritis</p> <p>I388 Glomerulonephritis</p> <p>I7097 Isolierte Proteinurie mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis</p> <p>I7098 Isolierte Proteinurie mit Dense-deposit-Krankheit</p> <p>I7099 Isolierte Proteinurie mit Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung</p> <p>I97124 Isolierte Proteinurie mit glomerulären Läsionen</p>
--	---

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Aspaveli® wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen 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	15.01.2026	C
Aspaveli® wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen 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	15.01.2026	D
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Aspaveli® wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben.	Erstzulassung: 13.12.2021 ^a Datum der Zulassung der Type-II-Variation 06.05.2024
<p>a: Erstzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G	nicht zutreffend ^c
D	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN	nicht zutreffend ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

c: Pegcetacoplan ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 hat Pegcetacoplan für das Anwendungsgebiet (AWG) der „C3-Glomerulopathie mit oder ohne Immunkomplexe“ am 11.11.2022 den *Orphan Drug* (OD)-Status durch die Europäische Kommission erhalten. Der OD-Status wurde durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) im Rahmen der Zulassungserweiterung erneut bestätigt.

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. Für Pegcetacoplan ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte auf Grundlage der VALIANT-Zulassungsstudie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Pegcetacoplan (Aspaveli®) wird gemäß Fachinformation angewendet für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen 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. Bei der C3G und der pIC-MPGN handelt es sich um Erkrankungen im Ultra-Orphan-Bereich. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen gilt aufgrund des OD-Status gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V bereits mit der Zulassung als belegt.

Zum Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie VALIANT herangezogen. Die Studie schloss erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G und pIC-MPGN ein. Mit einer für die Nutzenbewertung bei chronischen Erkrankungen angemessenen Behandlungsdauer von 26 Wochen erlaubt die Studie eine Bewertung patientenrelevanter Endpunkte in dem vorliegenden AWG. Die Studie VALIANT bestand aus 4 Teilen: einer 10-wöchigen *Screening-Phase*, einer 26-wöchigen *randomisierten, kontrollierten Phase (Randomized Controlled Phase, RCP)*, einer 26-wöchigen *Open-Label-Phase (OLP)* und einer 8-wöchigen *Nachbeobachtungsphase* (nur für Patienten, die nicht an der *Long-Term Extension Study APL2-C3G-314* teilnahmen). Die im Dossier präsentierten Analysen basieren auf den Daten bis einschließlich Woche 26, da zu diesem Zeitpunkt die *RCP* der VALIANT-Studie endete. Die Analysen wurden auf Grundlage des reifsten verfügbaren Datensatzes mit Datenschnitt vom 12.02.2025 durchgeführt.

Im Rahmen der Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) werden ausschließlich patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität berücksichtigt. Laborparameter gelten dabei grundsätzlich nicht als valide Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Fall der C3G und der pIC-MPGN, beides chronisch-progrediente Nierenkrankheiten im Ultra-Orphan-Bereich, ist diese Bewertungslogik in frühen Krankheitsstadien jedoch nur eingeschränkt anwendbar. Die Erkrankungen verlaufen in der Frühphase überwiegend asymptomatisch, sodass die Patienten allein aufgrund auffälliger Laborwerte, insbesondere Proteinurie und erniedrigter Komplementfaktoren, diagnostiziert werden. Klinische Symptome, welche von den Patienten als lebensqualitäts- oder gesundheitseinschränkend wahrgenommen werden, treten erst in späten Stadien auf, wenn die Nierenfunktion bereits deutlich reduziert ist. Gleichzeitig zeigt die klinische Evidenz, dass eine frühzeitige Diagnose und Intervention noch vor dem Auftreten klinischer Beschwerden mit einer günstigeren Langzeitprognose assoziiert ist, d. h. einen längeren Erhalt der Nierenfunktion und eine geringere Rate an Nierenversagen.

Genau diese klinisch relevante Situation einer zielgerichteten Therapie in der Frühphase der C3G und der pIC-MPGN bildet die VALIANT-Studie ab: Es wurden gezielt überwiegend asymptomatische Patienten mit ausgeprägten histologischen Hinweisen auf C3G bzw. pIC-MPGN eingeschlossen. Entsprechend gaben die Patienten bei den patientenberichteten Endpunkten zu Studienbeginn kaum Einschränkungen bezüglich Morbidität und Lebensqualität an, was eine klassische Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte wie Symptomatik oder Lebensqualität methodisch ausschließt. Zur Bewertung des Nutzens ist daher die Berücksichtigung von Laborparametern und histologischen Befunden notwendig und sachlich geboten, da sie die einzige Möglichkeit darstellt, die Wirksamkeit der Therapie adäquat zu bewerten.

Die *Proteinurie* ist ein anerkannter und validierter Surrogatendpunkt für das Fortschreiten von Nierenfunktionsstörungen sowie die langfristige Nierenfunktion. Insbesondere eine Reduktion der *Proteinurie* um mindestens 50 % innerhalb von 6 Monaten stellt einen klinisch bedeutsamen Therapieeffekt dar. Eine gemessene *Proteinurie* von < 1 g/Tag – was einer partiellen Remission entspricht – ist mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert und sollte als relevantes Therapieziel angestrebt werden, während eine anhaltende *Proteinurie* von > 1 g/Tag als starker Prädiktor für das Fortschreiten der Erkrankung und die Entwicklung einer chronischen Nierenkrankheit hin zum Nierenversagen gilt. Patienten, die nach 12 Monaten eine Morgenurin- Protein-Kreatinin-Ratio (*First Morning Urine Protein-to-Creatinine Ratio*, FMU-uPCR) von <0,88g/g (<100mg/mol) aufwiesen, haben ein wesentlich geringeres Risiko für ein Nierenversagen. Zulassungsbehörden, aktuelle Leitlinien und führende Fachgesellschaften bemessen der *Proteinurie* bei der Krankheitscharakterisierung und Therapiesteuerung einen hohen Stellenwert bei und empfehlen die ausgedehnte und kontinuierliche Monitorierung.

Zur Überwachung des Krankheitsverlaufs ist neben der *Proteinurie* auch die Filterleistung der Niere (ermittelt über die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR)) besonders wichtig. Die eGFR gilt als etablierter Marker zur Beurteilung der Nierenfunktion und ist eng mit dem Fortschreiten einer chronischen Nierenkrankheit, ausgelöst z. B. durch eine GN wie der C3G oder pIC-MPGN, verknüpft. Diese Einschätzung wird sowohl von Fachgesellschaften als auch von Zulassungsbehörden geteilt. Eine stabilisierte oder unter Therapie wieder ansteigende eGFR gilt als starker Hinweis für eine Verlangsamung der Krankheitsprogression oder Stabilisierung des Krankheitsverlaufs. Ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abfall der *eGFR* und damit eine Verschlechterung der glomerulären Filtrationsleistung ist unmittelbar relevant für die Prognose der Patienten (vgl. Modul 4 Abschnitt 4.2.5.2).

AWG: Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G

Die nachfolgend dargestellten Endpunktergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan beziehen sich auf die Studienpopulation, die Teil der Zulassung ist (Zielpopulation) (Tabelle 1-7). Die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens kann als Hinweis eingestuft werden.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan bei C3G-Patienten

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
Mortalität			
Todesfälle wurden in der VALIANT-Studie im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit erhoben.			
Morbidität			
FMU-uPCR			
≥ 50 % Reduktion	62,8 % vs. 6,7 % RR = 9,50 [3,12; 28,96]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
< 0,88g/g	47,1 % vs. 13,3 % RR = 3,66 [1,68; 7,97]; p = 0,0011		
Proteinurie			
< 1 g/Tag	37,2 % vs. 15,6 % RR = 2,70 [1,29; 5,63]; p = 0,0083		
eGFR			
Veränderung zu Baseline	LS-MW (SE) Woche 26: -2,51 (2,42) vs. -7,72 (2,01) Differenz zu Baseline: 5,21 [-1,02; 11,44]; p = 0,1012		
Kombinierter renaler Endpunkt			
Stabile eGFR und ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR	51,0 % vs. 4,4 % RR = 11,62 [2,90; 46,55]; p = 0,0005		
C3c-Färbung			
Abnahme um ≥ 2 Größenordnungen	73,3 % vs. 10,7 % RR = 6,84 [2,30; 20,37]; p = 0,0005		
Keine C3c-Färbung	70,0 % vs. 7,1 % RR = 9,80 [2,53; 38,03]; p = 0,0010		
Serum-C3-Konzentration			
Wert unter LLN zu Baseline, über LLN zu Woche 26	90,6 % vs. 5,6 % RR = 16,31 [4,22; 63,02]; p < 0,0001		
FACIT-Fatigue-Fragebogen	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>WPAI-Fragebogen Frage 6</i>	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.	
<i>EQ-5D VAS</i>	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.	
<i>PGIC-Fragebogen</i>	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.	
Lebensqualität		
<i>KDQOL-Fragebogen</i>	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Gesamtraten der UE		
<i>Jegliche UE (ergänzend)</i>	82,3 % vs. 93,3 % RR = 0,88 [0,76; 1,02]; p = 0,1000	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Schwere UE</i>	3,9 % vs. 6,7 % RR = 0,59 [0,10; 3,36]; p = 0,5509	
<i>SUE</i>	9,8 % vs. 8,9 % RR = 1,10 [0,32; 3,86]; p = 0,8781	
<i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i>	3,9 % vs. 4,4 % RR = 0,88 [0,13; 6,01]; p = 0,8983	
<i>UE, die zum Tod führten</i>	2,0 % vs. 0,0 % RR = 2,65 [0,11; 63,56]; p = 0,5470	
Analysen mit signifikantem Gruppenunterschied wurden fett markiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie VALIANT auftraten, wurde im Rahmen der UE erhoben. In der Studie gab es unter Pegcetacoplan einen Todesfall infolge einer Coronavirus-Krankheit 2019 (*Corona Virus Disease 2019, COVID-19*)-Pneumonie und unter Placebo keine Todesfälle.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung mit Pegcetacoplan gegenüber Placebo in der Kategorie Mortalität **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Morbidität

Die Kategorie Morbidität umfasst patientenrelevante Endpunkte bei C3G, darunter die Veränderung der Nierenfunktion (*Proteinurie, eGFR* und ein *kombinierter renaler Endpunkt*), Marker der Krankheitsaktivität (*C3c-Färbung* und *Serum-C3-Konzentration*) sowie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

patientenberichtete Parameter wie *Fatigue*, *Aktivitätsbeeinträchtigung*, *den allgemeinen Gesundheitszustand* und *Patient Global Impression of Change (PGIC)*.

Pegcetacoplan zeigte in der VALIANT-Studie eine krankheitsmodifizierende Wirkung bei C3G-Patienten: Es kam zu einer signifikanten Rückbildung glomerulärer *C3c-Ablagerungen*, einer Normalisierung der *Serum-C3-Werte* bei über 90 % der Patienten, einer deutlichen Reduktion der *Proteinurie* (63 % Reduktion im Vergleich zu Baseline; ≥ 50 % Reduktion bei 62,8 % vs. 6,7 % unter Placebo; Reduktion auf $< 0,88$ g/g bei 47,1 % vs. 13,3 % unter Placebo; Reduktion auf < 1 g/Tag bei 37,2 % vs. 15,6 % unter Placebo) und einer Stabilisierung der *Nierenfunktion*. Damit wurden alle zentralen Therapieziele (histologisch, funktionell, klinisch) erreicht und die Progression der Erkrankung wirksam aufgehalten. Pegcetacoplan ist aktuell die einzige Therapie, die diese umfassende Zielerreichung in einer kontrollierten Studie belegen konnte.

Die Interpretation der patientenberichteten Endpunkte (*Patient Reported Outcome, PRO*) ist aufgrund niedriger Rücklaufquoten zu Woche 26 und der meist fehlenden Baseline-Symptomatik nur eingeschränkt möglich. Da C3G langsam progredient verläuft, war im Placebo-Arm innerhalb von 26 Wochen keine Verschlechterung zu erwarten. Entsprechend konnten die PRO weder eine Verbesserung unter Pegcetacoplan noch eine Verschlechterung unter Placebo abbilden.

Die ausgeprägten Effekte von Pegcetacoplan gegenüber Placebo betreffen Labor- und histologische Parameter, die bei C3G die einzig objektive und unverzichtbare Grundlage zur Beurteilung der Krankheitsaktivität darstellen. Da klassische patientenrelevante Endpunkte aufgrund der initialen Asymptomatik nicht geeignet sind, ist die Berücksichtigung dieser Parameter für die Nutzenbewertung nicht nur gerechtfertigt, sondern zwingend erforderlich. Nur so kann der Zusatznutzen und der langfristige klinische Vorteil für die Patienten valide erfasst werden.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung mit Pegcetacoplan gegenüber Placebo ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Kategorie Morbidität. Dieser basiert auf dem statistisch signifikant höheren und konsistenten Anteil an Patienten, die unter Pegcetacoplan eine deutliche Verbesserung zentraler Krankheitsmerkmale zeigten. Die Ergebnisse belegen eine klare Überlegenheit von Pegcetacoplan und zeigen, dass die Therapie alle wesentlichen Kriterien einer erfolgreichen Komplementinhibition erfüllt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Interpretation der Lebensqualitätsdaten ist trotz akzeptabler Rücklaufquoten eingeschränkt, da die Patienten zu Studienbeginn keine Einschränkungen aufwiesen und im Beobachtungszeitraum keine Verschlechterung zu erwarten war. Die Ergebnisse unterstreichen jedoch die Bedeutung einer frühzeitigen Therapieeinleitung, die bereits vor dem Auftreten klinischer Beschwerden wirksam sein und langfristig zur Erhaltung der Lebensqualität beitragen kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung mit Pegcetacoplan gegenüber Placebo aufgrund der Nicht-Interpretierbarkeit der Ergebnisse in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Pegcetacoplan zeigte in der VALIANT-Studie eine sehr gute Verträglichkeit mit Nebenwirkungsraten auf Placebo-Niveau; es traten keine signifikanten Unterschiede bei *unerwünschten* oder *schwerwiegenden Ereignissen*, *therapiebedingten Abbrüchen* oder *Nebenwirkungen von besonderem Interesse* auf. Aufgrund der vergleichbaren und insgesamt niedrigen Nebenwirkungsraten ergibt sich in der Kategorie Verträglichkeit **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Placebo.

AWG: Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN

Die nachfolgend dargestellten Endpunktergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan beziehen sich auf die Studienpopulation, die Teil der Zulassung ist (Zielpopulation) (Tabelle 1-8). Angesichts der geringen Fallzahl von Studienteilnehmern mit pIC-MPGN wurde der Behandlungseffekt für diese Patientengruppe bei knapp verfehlter statistischer Signifikanz auf Grundlage der Ergebnisse der Gesamtpopulation abgeleitet. Da keine Hinweise auf eine Effektmodifikation nach Krankheitstyp vorliegen, ist dieses Vorgehen methodisch plausibel und die Effekte sind übertragbar. Die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens kann als Hinweis eingestuft werden.

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan bei pIC-MPGN-Patienten

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Todesfälle wurden in der VALIANT-Studie im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit erhoben.		
Morbidität		
FMU-uPCR		
≥ 50 % Reduktion	50,0 % vs. 0,0 % RR = 17,00 [1,05; 275,21]; p = 0,0461	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
< 0,88 g/g	41,7 % vs. 6,2 % RR = 6,67 [0,89; 49,87]; p = 0,0646 ^a	
< 0,88 g/g (Gesamtpopulation)	46,0 % vs. 11,5 % RR = 4,14 [1,99; 8,61]; p < 0,0001	
p-Wert des Interaktionstest nach Krankheitstyp	0,5401	
Proteinurie		
< 1 g/Tag	33,3 % vs. 0,0 % RR = 11,77 [0,69; 199,65]; p = 0,0878 ^a	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
< 1 g/Tag (Gesamtpopulation) <i>p</i> -Wert des Interaktionstest nach Krankheitstyp	36,5 % vs. 11,5 % RR = 3,31 [1,55; 7,06]; p = 0,0019 0,0610	
eGFR		
Veränderung zu Baseline	LS-MW (SE) Woche 26: 1,91 (5,54) vs. -7,40 (4,50) Differenz zu Baseline: 9,31 [-4,69; 23,30]; p = 0,1923	
Kombinierter renaler Endpunkt		
Stabile eGFR und ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR Stabile eGFR und ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR (Gesamtpopulation) <i>p</i> -Wert des Interaktionstest nach Krankheitstyp	41,7 % vs. 0,0 % RR = 14,38 [0,87; 237,39]; p = 0,0623^a 49,2 % vs. 3,3 % RR = 14,34 [3,57; 57,65]; p = 0,0002 NB	
C3c-Färbung		
Abnahme um ≥ 2 Größenordnungen Abnahme um ≥ 2 Größenordnungen (Gesamtpopulation) <i>p</i> -Wert des Interaktionstest nach Krankheitstyp	80,0 % vs. 16,7 % RR = 4,80 [0,76; 30,29]; p = 0,0951^a 74,3 % vs. 11,8 % RR = 6,31 [2,46; 16,18]; p = 0,0001 0,7542	
Keine C3c-Färbung Keine C3c-Färbung (Gesamtpopulation) <i>p</i> -Wert des Interaktionstest nach Krankheitstyp	80,0 % vs. 16,7 % RR = 4,80 [0,76; 30,29]; p = 0,0951^a 71,4 % vs. 8,8 % RR = 8,10 [2,69; 24,33]; p = 0,0002 0,5626	
Serum-C3-Konzentration		
Wert unter LLN zu Baseline, über LLN zu Woche 26	88,9 % vs. 7,7 % RR = 11,56 [1,73; 77,04]; p = 0,0115	
FACIT-Fatigue-Fragebogen	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.	
WPAI-Fragebogen Frage 6	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>EQ-5D VAS</i>	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.	
<i>PGIC-Fragebogen</i>	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.	
Lebensqualität		
<i>KDQOL-Fragebogen</i>	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Gesamtraten der UE		
<i>Jegliche UE (ergänzend)</i>	100,0 % vs. 93,8 % RR = 1,05 [0,88; 1,27]; p = 0,5703	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Schwere UE</i>	8,3 % vs. 6,2 % RR = 1,33 [0,09; 19,23]; p = 0,8327	
<i>SUE</i>	8,3 % vs. 12,5 % RR = 0,67 [0,07; 6,52]; p = 0,7275	
<i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i>	0,0 % vs. 0,0 % RR = 1,31 [0,03; 61,63]; p = 0,8915	
<i>UE, die zum Tod führten</i>	0,0 % vs. 0,0 % RR = 1,31 [0,03; 61,63]; p = 0,8915	
UE nach SOC und PT		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
<i>Gesamt</i>	100,0 % vs. 50,0 % RR = 1,92 [1,18; 3,13]; p = 0,0086	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Die statistische Signifikanz in der pIC-MPGN-Subpopulation wurde aufgrund der geringen Fallzahl knapp verfehlt. Der Behandlungseffekt ist jedoch durch die signifikanten Ergebnisse in der Gesamtpopulation und mangels Hinweis auf eine Effektmodifikation nach Krankheitstyp plausibel und methodisch übertragbar.</p> <p>Analysen mit signifikantem Gruppenunterschied wurden fett markiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie VALIANT auftraten, wurde im Rahmen der UE erhoben. In der Studie gab es unter Pegcetacoplan einen Todesfall infolge einer COVID-19-Pneumonie und unter Placebo keine Todesfälle.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung mit Pegcetacoplan gegenüber Placebo in der Kategorie Mortalität **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Morbidität

Die Kategorie Morbidität umfasst patientenrelevante Endpunkte bei pIC-MPGN, darunter die Veränderung der Nierenfunktion (*Proteinurie*, *eGFR* und ein *kombinierter renaler Endpunkt*), Marker der Krankheitsaktivität (*C3c-Färbung* und *Serum-C3-Konzentration*) sowie patientenberichtete Parameter wie *Fatigue*, *Aktivitätsbeeinträchtigung*, den *allgemeinen Gesundheitszustand* und *PGIC*.

Pegcetacoplan zeigte in der VALIANT-Studie eine krankheitsmodifizierende Wirkung bei pIC-MPGN-Patienten: Es kam zu einer signifikanten Rückbildung glomerulärer *C3c-Ablagerungen*, einer Normalisierung der *Serum-C3-Werte* bei fast 89 % der Patienten, einer deutlichen Reduktion der *Proteinurie* (74 % Reduktion im Vergleich zu Baseline; ≥ 50 % Reduktion bei 50 % vs. 0 % unter Placebo; Reduktion auf $< 0,88$ g/g bei 41,7 % vs. 6,2 % unter Placebo; Reduktion auf < 1 g/Tag bei 33,3 % vs. 0 % unter Placebo) und einer Stabilisierung der *Nierenfunktion*. Damit wurden alle zentralen Therapieziele (histologisch, funktionell, klinisch) erreicht und die Progression der Erkrankung wirksam aufgehalten. Pegcetacoplan ist die einzige verfügbare Option für Patienten mit pIC-MPGN und bietet eine krankheitsmodifizierende Wirkung.

Die Interpretation der PRO ist aufgrund niedriger Rücklaufquoten zu Woche 26 und der meist fehlenden Baseline-Symptomatik nur eingeschränkt möglich. Da pIC-MPGN langsam progredient verläuft, war im Placebo-Arm innerhalb von 26 Wochen keine Verschlechterung zu erwarten. Entsprechend konnten die PRO weder eine Verbesserung unter Pegcetacoplan noch eine Verschlechterung unter Placebo abbilden.

Die ausgeprägten Effekte von Pegcetacoplan gegenüber Placebo betreffen Labor- und histologische Parameter, die bei pIC-MPGN die einzig objektive und unverzichtbare Grundlage zur Beurteilung der Krankheitsaktivität darstellen. Da klassische patientenrelevante Endpunkte aufgrund der initialen Asymptomatik nicht geeignet sind, ist die Berücksichtigung dieser Parameter für die Nutzenbewertung nicht nur gerechtfertigt, sondern zwingend erforderlich. Nur so kann der Zusatznutzen und der langfristige klinische Vorteil für die Patienten valide erfasst werden.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung mit Pegcetacoplan gegenüber Placebo ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Kategorie Morbidität. Dieser basiert auf dem statistisch signifikant höheren und konsistenten Anteil an Patienten, die unter Pegcetacoplan eine deutliche Verbesserung zentraler Krankheitsmerkmale zeigten. Die Ergebnisse belegen eine klare Überlegenheit von Pegcetacoplan und zeigen, dass die Therapie alle wesentlichen Kriterien einer erfolgreichen Komplementinhibition erfüllt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Interpretation der Lebensqualitätsdaten ist trotz akzeptabler Rücklaufquoten eingeschränkt, da die Patienten zu Studienbeginn zumeist keine Einschränkungen aufwiesen und im Beobachtungszeitraum keine Verschlechterung zu erwarten war. Die Ergebnisse unterstreichen jedoch die Bedeutung einer frühzeitigen Therapieeinleitung, die bereits vor dem Auftreten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinischer Beschwerden wirksam sein und langfristig zur Erhaltung der Lebensqualität beitragen kann.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung mit Pegcetacoplan gegenüber Placebo aufgrund der Nicht-Interpretierbarkeit der Ergebnisse in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Pegcetacoplan zeigte in der VALIANT-Studie eine sehr gute Verträglichkeit mit Nebenwirkungsraten auf Placebo-Niveau; es traten keine signifikanten Unterschiede bei *unerwünschten* oder *schwerwiegenden Ereignissen*, *therapiebedingten Abbrüchen* oder *Nebenwirkungen von besonderem Interesse* auf. Aufgrund der vergleichbaren und insgesamt niedrigen Nebenwirkungsraten ergibt sich in der Kategorie Verträglichkeit **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Placebo.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
D	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Gesamtergebnisse VALIANT: Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G oder pIC-MPGN

In der zulassungsbegründenden, randomisierten und placebokontrollierten VALIANT-Studie zeigte Pegcetacoplan gegenüber Placebo zu Woche 26 eine deutliche Reduktion der *Proteinurie* von 68,1 %. Zugleich erreichten 60,3 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine Reduktion in der FMU-uPCR von ≥ 50 % und 50,8 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine Reduktion der *Proteinurie* auf < 1 g/g. Darüber hinaus zeigte Pegcetacoplan gegenüber Placebo eine *eGFR*-Verbesserung von $+6,3$ ml/min/1,73 m². Es kam zu einer signifikanten Rückbildung glomerulärer *C3c-Ablagerungen* (Keine *C3c-Färbung* bei 71,4 % und Abnahme um ≥ 2 Größenordnungen bei 74,3 % unter Pegcetacoplan). Insgesamt zeigt Pegcetacoplan demnach eine deutliche Reduktion der *Proteinurie* und einer *Stabilisierung der Nierenfunktion*. Damit wurden alle zentralen Therapieziele (histologisch, funktionell, klinisch) erreicht und die Krankheitsprogression wirksam aufgehalten.

AWG: Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G

Mit Pegcetacoplan steht eine hochwirksame und sehr gut verträgliche Therapiemöglichkeit zur Behandlung von C3G-Patienten ab 12 Jahren zur Verfügung.

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) liegt durch die Behandlung mit Pegcetacoplan eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, da im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Morbidität erzielt wurde. Durch den frühzeitigen Einsatz von Pegcetacoplan im therapeutischen Fenster bei asymptomatischen Patienten mit klar nachgewiesener histologischer Krankheitsaktivität – belegt durch C3c-Ablagerungen in der Nierenbiopsie, erhöhter Proteinurie und reduzierter eGFR – kann das Fortschreiten zu schwerwiegenden Symptomen effektiv verhindert werden. Dies trägt wesentlich dazu bei, dialysepflichtige Verläufe, Transplantationen und irreversible Organschäden zu vermeiden. Die Lebensqualität der Patienten bleibt somit langfristig erhalten: ein klinisch hochrelevanter Nutzen, der mit der bisherigen nicht krankheitsspezifischen Standard- und Leitlinientherapie nicht erreicht wurde.

Der innovative Komplementinhibitor Pegcetacoplan stellt derzeit die einzige Therapieoption für Patienten mit C3G dar, die in einer kontrollierten klinischen Studie eine umfassende und gezielte Hemmung des Komplementsystems nachweisen konnte. Durch diese zielgerichtete Wirkung markiert Pegcetacoplan einen Paradigmenwechsel in der Behandlung von C3G.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

AWG: Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN

Mit Pegcetacoplan steht eine hochwirksame und sehr gut verträgliche Therapiemöglichkeit zur Behandlung von pIC-MPGN-Patienten ab 12 Jahren zur Verfügung.

Gemäß AM-NutzenV liegt durch die Behandlung mit Pegcetacoplan eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, da im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Morbidität erzielt wurde. Durch den frühzeitigen Einsatz von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pegcetacoplan im therapeutischen Fenster bei asymptomatischen Patienten mit klar nachgewiesener histologischer Krankheitsaktivität – belegt durch C3c-Ablagerungen in der Nierenbiopsie, erhöhter Proteinurie und reduzierter eGFR – kann das Fortschreiten zu schwerwiegenden Symptomen effektiv verhindert werden. Dies trägt wesentlich dazu bei, dialysepflichtige Verläufe, Transplantationen und irreversible Organschäden zu vermeiden. Die Lebensqualität der Patienten bleibt somit langfristig erhalten: ein klinisch hochrelevanter Nutzen, der mit der bisherigen nicht krankheitsspezifischen Standardtherapie nicht erreicht wurde.

Der innovative Komplementinhibitor Pegcetacoplan stellt derzeit die einzige krankheitsmodifizierende Therapieoption für Patienten mit pIC-MPGN dar. Damit markiert Pegcetacoplan einen Paradigmenwechsel in der Behandlung von pIC-MPGN.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die C3G und IC-MPGN sind komplexe Nierenkrankheiten im Ultra-Orphan-Bereich und gehören gemeinsam zu den membranproliferativen Glomerulonephritiden (MPGN). Beide Indikationen weisen ein ähnliches Krankheitsbild auf, sind allerdings unterschiedliche Erkrankungen, für deren Unterscheidung eine Immunfluoreszenz- oder Immunhistochemie-Analyse in der Nierenbiopsie notwendig ist. Bei C3G zeigt eine Nierenbiopsie eine Anhäufung von Ablagerungen des Komplementproteins (*Complement Component, C*) 3 in den Glomeruli, während eine IC-MPGN durch gleichzeitig vorliegende Ablagerungen von Immunglobulinen (Ig) in Immunkomplexen charakterisiert ist. Können beim Vorliegen eines IC-MPGN-Schädigungsmuster Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen, chronische Infektionen oder monoklonale Gammopathien ausgeschlossen werden, wird eine idiopathische bzw. eine primäre IC-MPGN (pIC-MPGN) diagnostiziert.

Beide Erkrankungen sind bedingt durch eine Dysregulation des Komplementsystems und pathologisch gekennzeichnet durch unkontrollierte Ablagerungen des Komplementproteins C3 und dessen Fragmente an den Filtrationsmembranen in den Glomeruli. Bei der pIC-MPGN treten zusätzlich Ablagerungen von Ig bzw. Immunkomplexen auf. Diese Akkumulation führt zu Inflammation und Schädigung der glomerulären Membranen sowie langfristig zu einer irreversiblen chronischen Nierenschädigung. Bis zu 50 % der Patienten entwickeln innerhalb von 5–10 Jahren nach Diagnose ein Nierenversagen und benötigen eine Nierenersatztherapie entweder in Form einer Dialyse oder einer Nierentransplantation. Sowohl das fortgeschrittene Stadium der C3G und pIC-MPGN als auch die Therapieoptionen bei Nierenversagen wie Dialyse und Nierentransplantation gehen mit einer erheblichen Belastung wie Fatigue, Schmerzen und Depression sowie signifikanten Einschränkungen der Lebensqualität einher. Eine Nierentransplantation stellt kurzfristig die Nierenfunktion wieder her, ist jedoch keine kausal-kurative Behandlung, was sich in einer hohen Rezidivrate der Erkrankung sowie einem erheblichen Risiko eines Transplantatverlusts innerhalb kurzer Zeit nach Transplantation widerspiegelt.

Während die C3G bereits im Kindes- und jungen Erwachsenenalter auftreten kann und dadurch ein breites Altersspektrum von Patienten bei Erstdiagnostik betrifft, betrifft die pIC-MPGN typischerweise junge Erwachsene.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beide Erkrankungen präsentieren 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. Etablierte diagnostische Parameter für die Prognose sind die Proteinurie und mit fortschreitender chronischer Nierenschädigung 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, insbesondere bei Erwachsenen, nicht als notwendiges Charakteristikum der Erkrankung.

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Zielpopulation von Pegcetacoplan umfasst die beiden AWG „erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G“ und „erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN“.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Da es sich bei der C3G und pIC-MPGN um nicht heilbare und fortschreitende Erkrankungen 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.

Derzeit stehen gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden für Patienten mit C3G und pIC-MPGN als Behandlungsoptionen je nach Ausmaß der Proteinurie, der Nierenfunktionsstörung und der pathologischen Krankheitsaktivität lediglich supportive Therapien und Immunsuppressiva zur Verfügung. Die supportive Therapie für die Behandlung chronischer Nierenerkrankungen umfasst eine Lebensstilmodifikation und medikamentösen Begleittherapien wie RAS-Hemmer, *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE)-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), *Sodium-Glucose Linked Transporter-2* (SGLT-2)-Hemmer, Diuretika und Antikoagulantien. Für erwachsene Patienten mit C3G wird der C5-Inhibitor Eculizumab als Off-Label-Therapie erwähnt. Die Leitlinienempfehlungen basieren allerdings auf sehr niedriger Evidenz, die sich hauptsächlich auf klinischer Erfahrung und Expertenmeinungen begründet. Im März 2025 erhielt Iptacopan die Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit C3G. Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung lagen die Ergebnisse der Phase-III-Studie sowie die Zulassung von Iptacopan noch nicht vor. Es wird für diesen Wirkstoff keine Empfehlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

abgegeben. Zur Behandlung der C3G und pIC-MPGN werden in den Leitlinien bisher keine kausal krankheitsmodifizierenden Therapien erwähnt. Darüber hinaus stehen für Patienten mit C3G und pIC-MPGN mit rezidivierter Erkrankung nach einer Transplantation bislang keine wirksamen Behandlungsoptionen zur Verfügung. 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 derzeit verfügbaren Therapieoptionen für C3G und pIC-MPGN 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. 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.

Aufgrund der limitierten und ausschließlich symptombasierten 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 kann, um einem Nierenversagen vorzubeugen.

Pegcetacoplan ist eine neue und wirksame Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit C3G und die erste und einzige zugelassene Therapie zur Behandlung von jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G. Auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN stellt Pegcetacoplan die erste und einzige zugelassene Therapie dar.

Pegcetacoplan ist ein C3-Inhibitor, der eine ganzheitliche Kontrolle der C3-Überaktivierung ausübt. Pegcetacoplan wirkt auf allen 3 Wegen des Komplementsystems (klassisch, Lektinvermittelt und alternativ), hemmt so zentral die Komplementkaskade und reduziert die Entzündungsreaktion, die zur Nierenschädigung beiträgt. Durch die Bindung und Hemmung des zentralen Komplementproteins 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, z. B. des klassischen Komplementweges, unterbunden werden und so dem inflammationstreibenden Effekt von Immunkomplexablagerungen – u. a. relevant bei der pIC-MPGN – wirkungsvoll entgegengewirkt wird. So können die renale Inflammation reduziert, die Nierenfunktion erhalten, das irreversible Fortschreiten der chronischen Nierenkrankheit gestoppt und die Nierenlebenszeit verlängert werden.

Der Komplementinhibitor Pegcetacoplan stellt derzeit die einzige Therapieoption für erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G und pIC-MPGN dar, die in einer kontrollierten klinischen Studie eine umfassende und gezielte Hemmung des Komplementsystems nachweisen konnte. Die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pegcetacoplan wurde im Rahmen der VALIANT-Studie auch für die hochvulnerablen Patientengruppen der transplantierten oder immunsupprimierten Patienten mit C3G und pIC-MPGN gezeigt.

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 C3G und pIC-MPGN zur Verfügung. Durch eine effektive Senkung 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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G	179 - 368
D	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN	73 - 182

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	179 - 368
D	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	73 - 182
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G	362.401,56 €
D	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN	362.401,56 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b
D	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit pIC-MPGN	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Pegcetacoplan ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Bei der Anwendung von Pegcetacoplan (Aspaveli®) sind die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen.

Art der Anwendung

Pegcetacoplan kann von medizinischem Fachpersonal gegeben oder vom Patienten oder von einer Betreuungsperson nach entsprechender Unterweisung 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. Pegcetacoplan ist durch Infusion in das Abdomen, den Oberschenkel, die Hüfte oder die Oberarme zu verabreichen. Die Infusionsstellen sollten regelmäßig gewechselt werden und mindestens 7,5 cm voneinander entfernt sein. 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.

Dosierung

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.

Bei Erwachsenen wird Pegcetacoplan zweimal wöchentlich als subkutane Infusion von 1.080 mg verabreicht. 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn eine Dosis von Pegcetacoplan versäumt wird, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Anschließend sollte das normale Behandlungsintervall wieder eingehalten werden.

Anforderungen vor Behandlungsbeginn

Die Verabreichung von Pegcetacoplan erfolgt nur dann, wenn der Patient gegen *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* und *Haemophilus influenzae* geimpft ist und/oder eine Antibiotikaphylaxe in Übereinstimmung mit den nationalen Richtlinien erhält.

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 zwei Jahren vor Beginn der Therapie mit Pegcetacoplan erhalten haben. 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.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Pegcetacoplan oder Hilfsstoffe. Die Therapie mit Pegcetacoplan darf nicht bei Patienten mit nicht ausgeheilten Infektionen mit bekapselten Bakterien wie *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* eingeleitet werden sowie bei Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen diese Bakterien, es sein denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis zwei Wochen nach der Impfung.

Weitere Informationen

Es gibt keine Hinweise darauf, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung von älteren Menschen erforderlich sind.

Die Anwendung von Pegcetacoplan während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Es wird empfohlen, das Stillen während der Behandlung mit Pegcetacoplan einzustellen.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen werden keine Dosisanpassungen empfohlen, da nicht davon ausgegangen wird, dass eine Leberfunktionsstörung die Clearance von Pegcetacoplan beeinflusst.

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

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.