

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegcetacoplan (Aspaveli®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 4 C

*Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12
bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	19
4.2 Methodik	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.	65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	67
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	75
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	77
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	99
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	100
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	101
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	105

4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	105
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	166
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – RCT	175
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	185
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	200
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	200
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	200
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	201
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	201
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	201
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	204
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	205
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	205
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	205
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	206
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	207
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	209
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	209
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	209
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	210
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	211
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	211
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	212
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	213
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	213
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	214
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	227
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	228
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	228
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	228
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	228
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	229
4.6	Referenzliste	230
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		239
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		243
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		245
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		246
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		255

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten..... 284

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	19
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan bei C3G-Patienten	21
Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte.....	27
Tabelle 4-4: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte.....	39
Tabelle 4-6: A priori definierte Subgruppen und Subgruppenausprägungen.....	66
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit C3G	84
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Patienten	87
Tabelle 4-16: Behandlungsdauer der Studie VALIANT anhand der Safety-Population	98
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-19: Operationalisierung der <i>Proteinurie/FMU-uPCR</i>	105
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Proteinurie/FMU-uPCR</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	108

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit FMU-uPCR < 0,88 g/g in Woche 26</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	109
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	110
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	113
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt <i>"Anteil der Patienten mit FMU-uPCR < 0,88 g/g in Woche 26"</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	113
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt <i>"Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline"</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	115
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	117
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	117
Tabelle 4-29: Operationalisierung der <i>eGFR</i>	118
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>eGFR</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	122
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	124
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	124
Tabelle 4-34: Operationalisierung des <i>kombinierten renalen Endpunkts</i>	126
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den <i>kombinierten renalen Endpunkt</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) und ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	128
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) und ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	129

Tabelle 4-38: Operationalisierung der <i>Intensität der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie</i>	130
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Intensität der C3c- Färbung in der Nierenbiopsie</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit einer Abnahme der C3c-Färbung um mindestens 2 Größenordnungen in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	133
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit einer Abnahme der C3c-Färbung um mindestens 2 Größenordnungen in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus dem RCT-Part der Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	134
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil an Patienten ohne C3c-Färbung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	135
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil an Patienten ohne C3c-Färbung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	135
Tabelle 4-44: Operationalisierung der <i>Serum-C3-Konzentration</i>	136
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Serum-C3-Konzentration</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit einer Serum-C3-Konzentration unterhalb der LLN zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN zu Woche 26 erreichen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	138
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit einer Serum-C3-Konzentration unterhalb der LLN zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN zu Woche 26 erreichen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	139
Tabelle 4-48: Operationalisierung des <i>FACIT-Fatigue-Fragebogens</i>	140
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials des <i>FACIT-Fatigue-Fragebogens</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für den <i>FACIT-Fatigue-Fragebogen</i> aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	143
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	144
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den <i>Endpunkt Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens von Baseline zu Woche 26</i> aus dem RCT-Part der Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	145
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	146

Tabelle 4-54: Operationalisierung der <i>Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)</i>	147
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für die <i>Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)</i> aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	150
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil an Patienten mit Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)</i> , Non-Responder Imputation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	150
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung der WPAI-Fragebogen Frage 6 von Baseline zu Woche 26</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	152
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit $\geq 1,5$ Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6 in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	153
Tabelle 4-60: Operationalisierung der <i>EQ-5D VAS</i>	154
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials der <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für die <i>EQ-5D VAS</i> aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	157
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	157
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des EQ-5D VAS-Scores von Baseline zu Woche 26</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	159
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	160
Tabelle 4-66: Operationalisierung des <i>PGIC-Fragebogens</i>	161
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials des <i>PGIC-Fragebogens</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den <i>PGIC-Fragebogen</i> aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	164
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit $\geq 1,05$ Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	164

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit $\geq 1,05$ Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	165
Tabelle 4-71: Operationalisierung des <i>KDQOL-Fragebogens</i>	166
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials des <i>KDQOL-Fragebogens</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-73: Rücklaufquoten für den <i>KDQOL-Fragebogen</i> aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	169
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des KDQOL-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	169
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des KDQOL-Fragebogens von Baseline zu Woche 26</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G	172
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des KDQOL-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten	173
Tabelle 4-77: Operationalisierung der Endpunkte zu Verträglichkeit.....	175
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Überblick über die Analysen <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Patienten mit C3G	179
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die a priori definiert wurden</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Patienten mit C3G	180
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Patienten mit C3G	182
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Patienten mit C3G	184
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Patienten mit C3G	184
Tabelle 4-84 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	186
Tabelle 4-85: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus der Studie VALIANT, Patienten mit C3G	189
Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</i> , Patienten mit C3G	196

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24, Patienten mit C3G</i>	197
Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline, Patienten mit C3G</i>	198
Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt <i>Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline, Patienten mit C3G</i>	198
Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt <i>Veränderung des EQ-5D VAS-Scores von Baseline zu Woche 26, Patienten mit C3G</i>	199
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	201
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	202
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	202
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	203
Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	203
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	206
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	207
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	207
Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	208
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen...	211
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	211
Tabelle 4-102: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan bei C3G-Patienten.....	217
Tabelle 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	228
Tabelle 4-104 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE.....	241
Tabelle 4-105 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	242
Tabelle 4-106 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register ClinicalTrials.gov.....	243
Tabelle 4-107 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register (EU-CTR).....	244

Tabelle 4-108 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im International Clinical Trials Registry Platform (CTIS)	244
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VALIANT (APL2-C3G-310)	256
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die VALIANT-Studie (APL2-C3G-310)	285

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Beispiele für C3c-Nachweise mittels Immunfluoreszenz in Biopsien von Patienten mit C3G (negativ (A), 1+ (B), 2+ (C) und 3+ (D))	48
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Abbildung 4-3: Studienschema der Studie VALIANT	93
Abbildung 4-4: Verlaufskurve für die <i>mittlere Veränderung in der FMU-uPCR von Baseline bis Woche 26</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, <i>Patienten mit C3G</i>	112
Abbildung 4-5: Verlaufskurve für die <i>mittlere Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline bis Woche 26</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, <i>alle Patienten</i>	116
Abbildung 4-6: Verlaufskurve für die <i>Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, <i>Patienten mit C3G</i>	123
Abbildung 4-7: Verlaufskurve für die <i>Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, <i>alle Patienten</i>	125
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie VALIANT (APL2-C3G-310) zum Datenschnitt 20.06.2024.....	283

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%	Prozent
§	Paragraf
®	<i>Registered</i>
Abs.	Absatz
ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AWG	Anwendungsgebiet
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BLQ	Unterhalb der Bestimmungsgrenze (<i>Below Limit of Quantification</i>)
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
C	Komplementprotein (<i>Complement Component</i>)
C3G	C3-Glomerulopathie
C3NeF	C3 Nephritisfaktor (<i>C3 Nephritic Factor</i>)
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease-Epidemiology</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>Corona Virus Disease 2019</i>)
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
d. h.	Das heißt

Abkürzung	Bedeutung
DDD	<i>Dense Deposit Disease</i>
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMPK	Arzneimittelmetabolismus und Pharmakokinetik (<i>Drug Metabolism and Pharmacokinetics</i>)
eCRF	<i>Electronic Case Report Form</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
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.
EudraCT	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMU	Erster Morgenurin (<i>First-Morning Spot Urine</i>)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (<i>Good Clinical Practice</i>)
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,

Abkürzung	Bedeutung
	2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
ggf.	Gegebenenfalls
GLOSEN	<i>Glomerular Diseases Working Group of the Spanish Society of Nephrology</i>
Halbs.	Halbsatz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICE	Interkurrentes Ereignis (<i>Intercurrent Event</i>)
IC-MPGN	Immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
k	Anzahl der Patienten mit imputierten Werten
k. A.	Keine Angabe
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDQOL	<i>Kidney Disease Quality of Life</i>
kg	Kilogramm
KHI	<i>Kidney Health Initiative</i>
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LLN	Untere Normgrenze (<i>Lower Limit of Normal</i>)
LS	<i>Least Square</i>
m	Anzahl der Patienten mit imputierten Werten
m ²	Quadratmeter
MAR	<i>Missing at Random</i>
MCS	<i>Mental Component Score</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
MI	<i>Multiple Imputation</i>
min	Minute
mITT	<i>Modified Intention-to-Treat</i>
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter

Abkürzung	Bedeutung
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten in der ITT-Population
NA	Nicht abschätzbar
NB	Nicht berechenbar
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
OD	<i>Orphan Drug</i>
OLP	<i>Open-Label-Phase</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCS	<i>Physical Component Score</i>
PD	Pharmakodynamik (<i>Pharmacodynamic</i>)
PEG	<i>Polyethyleneglycol</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
pIC-MPGN	Primäre immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis
PK	Pharmakokinetik (<i>Pharmacokinetic</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>)
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>) nach MedDRA
RaDaR	<i>National Registry of Rare Kidney Diseases</i>
RAS	Renin-Angiotensin-System
RCP	Randomisierte kontrollierte Phase (<i>Randomized Controlled Phase</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s. c.	Subkutan
S3-GN	S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden

Abkürzung	Bedeutung
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Sicherheitsanalyseset
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (<i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>)
TTE	<i>Time-to-Event</i>
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
uPCR	Urin Protein-Kreatinin-Ratio (<i>Urine Protein-to-Creatinine Ratio</i>)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
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
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
WPAI	<i>Work Productivity and Activity Impairment</i>
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis 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 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das vorliegende Dossier dient der Bestimmung des Zusatznutzens von Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (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. Da es sich bei Pegcetacoplan um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist daher nicht zu bestimmen. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der pivotalen Studien und basiert auf patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Datenquellen

Eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und *The Cochrane Library* (Stand: 01.12.2025), eine umfassende Recherche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *Clinical Trials Information System* (CTIS) (Stand: 01.12.2025) und eine ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 01.12.2025) wurden durchgeführt, um sicherzustellen, dass für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt wurde.

Im Rahmen dieser Recherche wurde als einzige relevante Studie die zulassungsrelevante VALIANT-Studie (APL2-C3G-310) identifiziert. Die Bewertung erfolgte daher auf Grundlage dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie, die gemäß der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib entspricht.

Als primäre Datenquelle wurde der Studienbericht der VALIANT-Studie herangezogen. Die Analysen wurden an die Anforderungen des Dokuments zur Nutzenbewertung angepasst und um zusätzliche Auswertungen ergänzt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Der folgenden Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien, die im Rahmen der Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung angewendet wurden.

Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G	A1	abweichende Population

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Intervention	E2	Dosierung von Pegcetacoplan gemäß Fachinformation	A2	abweichende Intervention oder Dosierung
Vergleichstherapie	E3	entfällt aufgrund des OD-Status	A3	entfällt
Endpunkte	E4	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit	A4	kein patientenrelevanter Endpunkt
Studientyp	E5	RCT	A5	andere Studientypen
Studiendauer	E6	mind. 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp ^a	E7	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht, der den Kriterien <i>des CONSORT-Statements</i> genügt)	A7	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer <i>Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz Abstract</i> oder <i>Paper, Short Survey</i> , unsystematische Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikationen)

a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen und stattdessen in der Studienregistersuche berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Für die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wurde die zulassungsrelevante, multizentrische, randomisierte, doppelblinde kontrollierte Phase-III-Studie VALIANT herangezogen, welche der Evidenzstufe Ib zuzuordnen ist. Die Aussagekraft der Evidenz wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F bewertet. Im Ergebnis wurde das Verzerrungspotenzial der VALIANT-Studie als niedrig eingestuft.

Die VALIANT-Studie erfüllt die Anforderungen des *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements* für randomisierte kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trial, RCT*) in allen wesentlichen Aspekten: Das Studienprotokoll beschreibt klar das Studiendesign, die Zielpopulation, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Randomisierung sowie Maßnahmen zur Minimierung von Bias. Die Endpunkte sind eindeutig definiert und die statistische Methodik, einschließlich Stichprobenplanung, Analysepopulationen, detaillierter Auswertungspläne und Umgang mit fehlenden Daten, ist umfassend dargelegt. Die Erhebung, Dokumentation und das Reporting von unerwünschten Ereignissen sowie die Einhaltung ethischer und regulatorischer Standards sind explizit geregelt. Darüber hinaus werden Monitoring, Datenmanagement und Qualitätssicherung ausführlich beschrieben. Insgesamt gewährleistet das Protokoll eine transparente und nachvollziehbare Berichterstattung und legt damit die Grundlage für eine valide und reproduzierbare Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan bei C3G-Patienten.

Infolgedessen konnte die Beschreibung der Studienpopulation anhand aller relevanten demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika so detailliert erfolgen, dass eine zuverlässige Einschätzung sowohl der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als auch der Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsarmen möglich war. Das Ergebnis dieser Einschätzung ist, dass beide Aspekte gewährleistet sind. Darüber hinaus sind alle für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte patientenrelevant, wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der für die Nutzenbewertung vorliegenden Evidenz aus der VALIANT-Studie als hoch einzuschätzen, sodass Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen als **Hinweis** zu bewerten sind.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der folgenden Tabelle 4-2 wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan bei erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G für die betrachteten Endpunkte der Studie VALIANT aufgezeigt.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan bei 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		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
≥ 50 % Reduktion	62,8 % vs. 6,7 % RR = 9,50 [3,12; 28,96]; p < 0,0001	
<0,88 g/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		

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

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Abnahme um ≥ 2 Größenordnungen</i>	73,3 % vs. 10,7 % RR = 6,84 [2,30; 20,37]; p = 0,0005	
<i>Keine C3c-Färbung</i>	70,0 % vs. 7,1 % RR = 9,80 [2,53; 38,03]; p = 0,0010	
Serum-C3-Konzentration		
<i>Wert unter LLN zu Baseline, über LLN zu Woche 26</i>	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.	
WPAI-Fragebogen Frage 6	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.	
EQ-5D VAS	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.	
PGIC-Fragebogen	Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.	
Lebensqualität		
KDQOL-Fragebogen	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.		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate, 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 *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 gegenüber 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.

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.

Gesamtschau des medizinischen Zusatznutzen von Pegcetacoplan

Pegcetacoplan bietet als innovativer Komplementinhibitor eine hochwirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption für C3G-Patienten ab 12 Jahren. Im Vergleich zu Placebo wurde eine signifikante Reduktion der Morbidität erzielt, insbesondere durch den frühzeitigen Einsatz bei asymptomatischen Patienten mit nachgewiesener Krankheitsaktivität. Dadurch kann das Fortschreiten zu schweren Symptomen, Dialysepflicht und Transplantation effektiv verhindert und die Lebensqualität langfristig erhalten werden: 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 RCT 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**.

4.2 Methodik

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

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Hintergrund

Pegcetacoplan (Handelsname Aspaveli®) ist zur 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, zugelassen [1].

Das vorliegende Modul 4 C bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G.

Das Anwendungsgebiet erwachsener und jugendlicher 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, wird im Modul 4 D beschrieben.

Pegcetacoplan wurde am 10.11.2022 durch die Europäische Kommission zu einem *Orphan Drug* (OD) erklärt [2]. Der OD-Status wurde durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) im Rahmen des Zulassungsprozess erneut bestätigt [3]. Somit gilt der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan für erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit C3G gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. 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). Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan im genannten Anwendungsgebiet (AWG) erfolgte anhand der pivotalen Studien [4, 5].

Fragestellung

Ziel des Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pegcetacoplan im zugelassenen AWG. Zur Bewertung wurden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Patientenpopulation

Die für die Nutzenbewertung relevante Population umfasst erwachsene sowie jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G [1].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die zugelassene und in der Fachinformation beschriebene Infusion von Pegcetacoplan. Gemäß Fachinformation wird Pegcetacoplan zweimal wöchentlich als 1.080 mg subkutane (s. c.) Infusion mit einer handelsüblichen Infusionspumpe mittels Spritzensystem in die Bauch-, Oberschenkel- oder Oberarmregion durch den Patienten selbst appliziert [1].

Vergleichstherapie

Bei Wirkstoffen zur Behandlung eines seltenen Leidens, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht überstiegen haben, ist keine zVT zu bestimmen [5, 6]. Die Vergleichstherapie zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens ergibt sich demnach auf Grundlage der pivotalen Studien.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wurden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen [4].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden zur Erhebung der relevanten Nutzendimensionen folgende Endpunkte betrachtet (Tabelle 4-3):

Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	erfasst unter der Nutzendimension Sicherheit
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Nierenfunktion (<i>eGFR, FMU-uPCR, Proteinurie</i>) • Krankheitsaktivität basierend auf systemischen und lokalen Inflammationsmarkern (<i>Serum-C3-Konzentration</i> und Intensität der <i>C3c-Färbung</i> in der Nierenbiopsie) • Erschöpfung (<i>FACIT-Fatigue-Fragebogen</i>) • Krankheitsschwere (<i>PGIC-Fragebogen</i>) • Aktivitätsbeeinträchtigung (<i>WPAI-Fragebogen Frage 6</i>) • Gesundheitszustand (<i>EQ-5D VAS</i>)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsspezifische Lebensqualität (<i>KDQOL-Fragebogen</i>)
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • <i>UE jeglichen Schweregrades</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Gesamtrate</i> ○ <i>Häufige UE nach SOC und PT</i> • <i>Schwere UE</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Gesamtrate</i> ○ <i>Häufige schwere UE nach SOC und PT</i> • <i>SUE</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Gesamtrate</i> ○ <i>Häufige SUE nach SOC und PT</i> • <i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Gesamtrate</i> ○ <i>Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv)</i> • <i>UE von besonderem Interesse, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend):</i>

	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Thrombozytopenie</i> ○ <i>Schwere Infektion</i> ○ <i>Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich Pneumonitis</i> ○ <i>Schwere akute Nierenschädigung</i>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die einzelnen Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Studientypen

Bei Wirkstoffen zur Behandlung eines seltenen Leidens, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht überstiegen haben, erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien [5].

Die in der Fragestellung enthaltenen Konkretisierungen zu Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten, Studientypen und Dokumententyp werden im folgenden Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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.

Zur Identifikation der für die Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) dieses Dokuments relevanten Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps definiert. Studien wurden nach definierten Kriterien für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G	A1	abweichende Population
Intervention	E2	Dosierung von Pegcetacoplan gemäß Fachinformation	A2	abweichende Intervention oder Dosierung
Vergleichstherapie	E3	entfällt aufgrund des OD-Status	A3	entfällt
Endpunkte	E4	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit	A4	kein patientenrelevanter Endpunkt
Studientyp	E5	RCT	A5	andere Studientypen
Studiendauer	E6	mind. 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp ^a	E7	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht, der den Kriterien des <i>CONSORT-Statements</i> genügt)	A7	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer <i>Review</i> , <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , <i>Note</i> , Konferenz <i>Abstract</i> oder <i>Paper</i> , <i>Short Survey</i> , unsystematische Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikationen)

a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen und stattdessen in der Studienregistersuche berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den

oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische Literaturrecherche wurde am 01.12.2025 in den Datenbanken MEDLINE® und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit Pegcetacoplan, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank individuell angepasst. Es wurden nur Publikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben und die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Identifizierung relevanter Studien wurden am 01.12.2025 die Studienregister *ClinicalTrials.gov* (<http://clinicaltrials.gov/>), CTIS (<https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/search>) und EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen relevanten Studien mit der Intervention Pegcetacoplan durchsucht.

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien wurden jeweils den einzelnen Datenbanken angepasst und sind dem Anhang 4-B zu entnehmen. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Zusätzlich wurde in den Studienergebnisdatenbanken *Clinical Data* Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency, EMA*) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) nach Ergebnisberichten zu relevanten Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei

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

insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht. Die Suche nach veröffentlichten Nutzenbewertungen zu relevanten Studien im AWG erfolgte am 01.12.2025. Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Relevante Studien werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-10 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bibliografische Literaturrecherche

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unabhängig von 2 Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-4) auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel oder Zusammenfassung eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In einem zweiten Schritt wurden potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und erneut anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden bis zu einer Konsensfindung, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person, diskutiert und behoben. Es erfolgte eine elektronische Dokumentation des Selektionsprozesses. Die Publikationen, die im Volltext gesichtet und ausgeschlossen wurden, sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang 4-C aufgelistet.

Suche in Studienregistern

Die in den Registersuchen identifizierten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 von 2 Personen unabhängig voneinander bewertet und auf ihre Relevanz hin überprüft (Suchzeitpunkt: 01.12.2025). Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden bis zu einer Konsensfindung, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person, diskutiert und behoben. Es erfolgte eine elektronische Dokumentation des Selektionsprozesses. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen. Ausgeschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern werden mit Nennung des Ausschlussgrundes im Anhang 4-D aufgelistet.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Selektion relevanter Studien auf der Website des G-BA folgte der oben beschriebenen Prozedur und wurde ebenfalls von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der in das vorliegende Dossier eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht,

dem Prüfplan, dem statistischen Analyseplan (SAP) und aus Publikationen. Dabei erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotentials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden folgende methodische Aspekte berücksichtigt: die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Verblindung von Studienteilnehmenden und behandelnden Personen. Zusätzlich wurden mögliche Verzerrungen bei der Ergebnisberichterstattung geprüft. Hierzu erfolgte ein Abgleich der Angaben in SAP, Studienprotokoll, Studienbericht, Studienregistern und Publikation.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V entweder als „niedrig“ oder „hoch“. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte und keine Hinweise auf systematische Fehler vorlagen, die bei Korrektur die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden spezifische Verzerrungsrisiken separat für jeden Endpunkt beurteilt. Berücksichtigt wurden dabei insbesondere die Verblindung des Endpunkterhebers, die Umsetzung des *Intention-to-Treat* (ITT)-Prinzips, mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Aspekte im Zusammenhang mit der Datenerhebung und -analyse.

Die Bewertung der dargestellten Endpunktdaten umfasste auch die Prüfung auf Konsistenz, die Plausibilität der Aussagen sowie die Angemessenheit der angewandten statistischen Verfahren. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn keine Anhaltspunkte für systematische Verzerrungen festgestellt wurden, die die Interpretation der Ergebnisse wesentlich beeinflusst hatten.

Die detaillierten Einschätzungen zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurden mithilfe standardisierter Bewertungsbögen vorgenommen und sind in Anhang 4-F dokumentiert.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Pegcetacoplan wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand des *CONSORT-Statements* in Anhang 4-E. Hier wurden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Patienten, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl an Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studie, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum

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

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

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

Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation der Zulassungsstudie werden folgende Baseline-Charakteristika berücksichtigt:

- **Demografische Charakteristika:**
 - Geschlecht
 - Alter
 - Abstammung
 - Ethnizität
 - Gewicht, Größe, *Body-Mass-Index* (BMI)
 - Blutdruck

- **Krankheitsspezifische Charakteristika:**
 - Diagnostizierte Erkrankung
 - Potenzielle Risikofaktoren für C3G
 - Krankheitsmanifestationen
 - Drusen
 - Transplantationshistorie

- Vorherige Dialyse
- Baseline 24-Stunden-uPCR
- eGFR zu Baseline
- Baseline des Serumkreatinins
- Baseline Serum-C3-Konzentration
- Baseline Serumalbumin
- Baseline Werte der PRO (FACIT-Fatigue, EQ-5D VAS, WPAI Frage 6, KDQOL)
- Zeit seit Diagnose
- Zeit seit dem letzten posttransplantären Rezidiv
- Zeit von Nierentransplantation bis Rezidiv

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan werden gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (Tabelle 4-5) [5].

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension Sicherheit dargestellt
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Nierenfunktion (<i>eGFR, FMU-uPCR, Proteinurie</i>) • Krankheitsaktivität basierend auf systemischen und lokalen Inflammationsmarkern (<i>Serum-C3-Konzentration und C3c-Färbung in der Niere</i>) • Erschöpfung (<i>FACIT-Fatigue-Fragebogen</i>) • Krankheitsschwere (<i>PGIC-Fragebogen</i>) • Aktivitätsbeeinträchtigung (<i>WPAI-Fragebogen Frage 6</i>) • Gesundheitszustand (<i>EQ-5D VAS</i>)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsspezifische Lebensqualität (<i>KDQOL-Fragebogen</i>)
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • <i>UE jeglichen Schweregrades</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Gesamtrate</i> ○ <i>Häufige UE nach SOC und PT</i> • <i>Schwere UE</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Gesamtrate</i>

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Häufige schwere UE nach SOC und PT • SUE <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Häufige SUE nach SOC und PT • UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv) • UE von besonderem Interesse, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension Sicherheit dargestellt.

Morbidität

Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie/uPCR und eGFR

Proteinurie/uPCR

Validität

Die C3G ist eine chronisch-progrediente Nierenkrankheit im Ultra-Orphan Bereich mit variablem Krankheitsverlauf und schlechter Prognose, die zu einem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion bis hin zu einem Nierenversagen führen kann. Die Ursache der Erkrankung liegt in einer Dysregulation des Komplementsystems, einem Bestandteil des Immunsystems, welches eine zentrale Rolle im Schutz des Körpers vor Infektionen spielt. Diese Fehlregulation führt zur pathologischen Ablagerung des Komplementproteins (*Complement Component, C*) C 3 sowie dessen Fragmente in den glomerulären Filtereinheiten der Niere (Glomeruli). In der Folge kommt es zu einer lokalen Entzündungsreaktion (Inflammation) und Schädigung der glomerularen Membranen, die mit einer fortschreitenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion einhergeht. Wird die C3G nicht rechtzeitig erkannt und behandelt, kann die Nierenfunktion so stark abnehmen, dass eine Dialyse oder Nierentransplantation notwendig wird. Eine frühzeitige Diagnose, gefolgt von einer zeitnahen und zielgerichteten Therapie sowie einer engmaschigen Verlaufskontrolle, sind entscheidend, um das Fortschreiten der Erkrankung wirksam zu verlangsamen.

Ein zentrales Verlaufsmerkmal der C3G ist die Proteinausscheidung im Urin, die sogenannte *Proteinurie*. Sie spiegelt die Integrität der glomerulären Filterbarriere wider und dient als sensitiver Marker für strukturelle Schäden in der Niere. 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 Spontanurin oder Morgenurin (*First Morning Urine*, FMU) verwendet, da dies eine zuverlässige Näherung erlaubt und einfacher durchführbar ist.

Beide Methoden sind nichtinvasiv und geben Aufschluss darüber, ob krankhafte Mengen an Protein durch die glomerulären Filter in den Urin gelangen – ein Nachweis einer gestörten Barrierefunktion. Eine *Proteinurie* wird anhand einer 24-Stunden-Sammelurinprobe gemessen. Alternativ kann die uPCR im Urin bestimmt werden. Zur Bestimmung der uPCR werden zwei unterschiedliche Urinprobenarten herangezogen: FMU und Spontanurin. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine umfassende Erfassung tageszeitlicher Schwankungen der *Proteinurie* und erlaubt den Abgleich zwischen praktikablen und präzisen Messmethoden. Da der uPCR-Wert das Verhältnis von Protein zu Kreatinin in einer einzelnen Urinprobe angibt, ermöglicht er eine zuverlässige Einschätzung der *Proteinurie*, ohne dass das gesamte Urinvolumen über 24 Stunden gemessen werden muss. Das stellt einen deutlichen Vorteil gegenüber der klassischen 24-Stunden-Sammelurinmethode dar, bei der das exakte Urinvolumen entscheidend ist und Fehlerquellen wie eine unvollständige Sammlung die Aussagekraft beeinträchtigen können. Die Kombination verschiedener Probenarten im Rahmen einer mehrdimensionalen Diagnostik bietet darüber hinaus den Vorteil, potenzielle Fehlerquellen zu kompensieren und trägt zur Robustheit und Validität der Ergebnisse bei.

Die *Proteinurie* gehört zu den anerkannten und am meisten untersuchten Risikofaktoren bei C3G-Patienten [7]. Ihre Validität als Surrogatendpunkt für das Fortschreiten von Nierenfunktionsstörungen bei C3G wurde in einer aktuellen Delphi-Konsensusstudie [8] umfassend untersucht. In diesem zweistufigen Expertenverfahren wurden auf Basis systematischer Literaturrecherche und strukturierter Befragung von europäischen Nephrologen und Pathologen insgesamt 31 *Statements* zu Endpunkten und deren klinischer Relevanz bewertet. Die Expertengruppe erzielte einen breiten Konsens, dass *Proteinurie* ein klinisch relevanter und validierter Surrogatendpunkt für die langfristige Nierenfunktion bei C3G ist. Insbesondere wurde festgehalten, dass eine Reduktion der *Proteinurie* um mindestens 50 % innerhalb von 6 Monaten einen klinisch bedeutsamen Therapieeffekt darstellt. Eine gemessene *Proteinurie* von < 1 g/Tag 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 bis hin zum Nierenversagen gilt [9, 10]. Patienten mit C3G, die nach 12 Monaten ein *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 [10]. Auch aus Sicht der EMA stellen hohe *Proteinurie*-Werte einen Risikofaktor für Krankheitsprogression dar [11]. Neben der Beurteilung der Krankheitsprogression empfiehlt auch die S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN) die Einbeziehung laborchemischer Parameter wie der *Proteinurie*, um den Behandlungseffekt (Remission oder Progression) bei Patienten mit glomerulären Erkrankungen zu evaluieren. Die *Proteinurie* ist somit ein wichtiger Indikator für den Krankheitsverlauf und ein etablierter Zielparameter zur Therapiekontrolle.

Somit ist die *Proteinurie*, entweder direkt gemessen als 24-Stunden-Proteinurie oder geschätzt über den uPCR, als valides und verlässliches Instrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität

und des Therapieansprechens bei C3G anzusehen, insbesondere in gemeinsamer Betrachtung mit weiteren Endpunkten wie der *eGFR* sowie histologischen Markern, etwa der Intensität der *C3-Färbung* in der Nierenbiopsie und der Normalisierung des *Serum-C3* [8].

Patientenrelevanz

Eine Abnahme der *Proteinurie* – die eng mit dem Ausmaß der glomerulären Schädigung korreliert – wird als Hinweis auf eine Verbesserung der Krankheitsaktivität gewertet, während ein Anstieg auf eine Krankheitsprogression hindeuten kann [12]. Beide Entwicklungen sind unmittelbar relevant für die Prognose, die Ausprägung der Symptomatik und damit für die Lebensqualität der Patienten.

In einer gezielten, außerordentlichen Stellungnahme forderte die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) im September 2025 den G-BA ausdrücklich auf, die Patientenrelevanz dieser Endpunkte in Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung der Nierenfunktion anzuerkennen [13]. Sie begründete dies damit, dass diese Parameter stark mit harten, unmittelbar patientenrelevanten Endpunkten wie Nierenversagen, kardiovaskulären Ereignissen, Lebensqualität und Tod korrelieren – Endpunkte, die bei chronischen Nierenkrankheiten erst nach vielen Jahren messbar und in Studien praktisch kaum darstellbar sind. Zudem weist die DGfN darauf hin, dass dieser Zusammenhang seit Langem international breit anerkannt ist, insbesondere in Leitlinien (z. B. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, KDIGO) sowie durch Zulassungsbehörden [13].

Darüber hinaus bietet die nichtinvasive Bestimmung der *Proteinurie* durch eine einfache Urinprobe im Vergleich zu invasiven Verfahren wie Nierenbiopsien einen erheblichen Vorteil für die Patienten. Die Messung birgt keine Risiken und kann problemlos regelmäßig zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Dies erleichtert nicht nur die engmaschige Überwachung des Krankheitsverlaufs, sondern trägt auch wesentlich zur Reduktion von Stress, Angst und körperlichem Unwohlsein bei – ein Aspekt von besonderer Bedeutung, der sich wiederum positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.

Operationalisierung

Zur Bestimmung der *Proteinurie* werden sowohl FMU, Spontanurin als auch 24-Stunden-Sammelurin herangezogen. Aus dem 24-Stunden-Sammelurin wurde die tatsächliche tägliche *Proteinurie* (in g/Tag) quantifiziert.

Die 24-Stunden-Urin-Sammlung wird zu vordefinierten Zeitpunkten durch die Patienten zu Hause durchgeführt. Der erste morgendliche Urin wird verworfen, Datum und Uhrzeit werden als offizieller Beginn der Sammlung dokumentiert. Anschließend wird sämtlicher Urin über einen Zeitraum von 24 Stunden gesammelt, einschließlich der letzten Blasenentleerung genau am Ende dieses Zeitraums, die das Ende der Sammlung markiert. Die Proben müssen innerhalb 1 Woche vor oder nach der jeweils geplanten Visite gesammelt werden.

Es werden zudem dreifache FMU-Proben an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gesammelt. Die Proben sollen jeweils den ersten Urin nach einer längeren Ruhephase (mindestens 6 Stunden)

darstellen und innerhalb 1 Woche vor oder nach der jeweiligen Visite erfolgen. Bei untypischem Schlaf-Wach-Rhythmus wird die Sammlung entsprechend angepasst.

Bei jeder Visite wird zusätzlich eine Spontanurinprobe entnommen.

Im vorliegenden Dossier wird die Darstellung der *Proteinurie* wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit FMU-uPCR $< 0,88$ g/g in Woche 26
- Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24
- Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline

Die gewählten Schwellenwerte zur Reduktion der *Proteinurie* ($\geq 50\%$ Reduktion in der FMU-uPCR, FMU-uPCR $< 0,88$ g/g, Proteinurie < 1 g/Tag) spiegeln international anerkannte Zielgrößen wider, die mit einer mittel- bis langfristigen Stabilisierung der Nierenfunktion bei C3G assoziiert sind. Eine *Proteinurie* unter 1 g/Tag gilt als robuster Zielwert, der mit einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion einhergeht – selbst wenn dieser nur über einen Zeitraum von 6–12 Monaten erreicht wird [12, 14]. Die aktuellen S3-GN-Leitlinien betonen zudem die Relevanz dieses Schwellenwerts für die therapeutische Entscheidungen [7]. Eine Reduktion der FMU-uPCR um $\geq 50\%$ oder das Erreichen eines Werts unter 0,88 g/g oder das Erreichen einer *Proteinurie* unter 1 g/Tag innerhalb von 6 Monaten wird als klinisch bedeutsamer Behandlungseffekt angesehen. Nur Therapien, die diese Zielwerte erreichen, können als krankheitsmodifizierend gelten, da sie das Fortschreiten der Erkrankung nachweislich verlangsamen [15]. Deshalb wurde im vorliegenden Dossier das zentrale Therapieziel der *Proteinurie*-Reduktion wie folgt definiert: entweder eine Reduktion in der FMU-uPCR um mindestens 50 % oder das Erreichen eines Werts $< 0,88$ g/g oder eine *Proteinurie* < 1 g/Tag innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn.

Alle Details zur Auswertung der *Proteinurie* in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-19.

eGFR

Validität

C3G ist eine Nierenkrankheit im Ultra-Orphan Bereich, bei der das Immunsystem dauerhaft fehlgesteuert ist. Dadurch lagern sich Komplementproteine, insbesondere das Komplementprotein C3 und dessen Fragmente an und in den Glomeruli ab, was die Nierenfunktion kontinuierlich beeinträchtigt. Zur Überwachung des Krankheitsverlaufs ist neben der Proteinausscheidung im Urin (*Proteinurie*) auch die Filterleistung der Niere (ermittelt über die *eGFR*) besonders wichtig. Beide Werte spiegeln den aktuellen Zustand der Nierenfunktion wider: Die uPCR gibt an, ob Protein über den Urin ausgeschieden wird, während die *eGFR* angibt, wie gut die Nieren das Blut insgesamt filtern und Abfallstoffe

ausscheiden können. Die *eGFR* ist damit ein direkter Indikator für die (verbleibende) Gesamtfunktion der Nieren.

Die *eGFR* erlaubt eine standardisierte, quantitative Einschätzung der glomerulären Filtrationsleistung und ist ein etablierter Prädiktor für das Fortschreiten chronischer Nierenkrankheiten [7]. Ein anhaltender Rückgang der *eGFR* ist mit einer erhöhten Progressionswahrscheinlichkeit zum Nierenversagen assoziiert. In den S3-GN-Leitlinien wird die *eGFR* als essenzieller Parameter der Krankheitsschwere, Verlaufskontrolle und Therapieentscheidung bei chronischer Nierenkrankheit – einschließlich glomerulärer Erkrankungen wie C3G und pIC-MPGN – benannt [7].

Die *eGFR* wird auf Basis der Serum-Kreatininkonzentration unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Körpergröße mithilfe der validierten *Chronic Kidney Disease-Epidemiology* (CKD-EPI)-Formeln [16, 17] bei Erwachsenen und der Bedside-Schwartz-Gleichung [18] bei Jugendlichen berechnet. Diese Berechnungsverfahren sind international standardisiert, gut reproduzierbar und ermöglichen eine zuverlässige Einschätzung der Nierenfunktion bei chronischen Nierenkrankheiten.

Patientenrelevanz

Trotz verfügbarer unterstützender Therapien bleiben Morbidität und Mortalität bei Patienten mit C3G weiterhin hoch [19–22]. Dies verdeutlicht eine multizentrische Analyse, in der berichtet wurde, dass die Nierenüberlebensrate nach 10 Jahren bei 63 % lag [23]. Dieses Fortschreiten zum Nierenversagen geht nicht nur mit einer erhöhten Sterblichkeit einher, sondern verschlechtert auch die Morbidität erheblich – etwa durch die Notwendigkeit einer Dialyse, häufige Krankenhausaufenthalte und eine deutlich reduzierte Lebensqualität.

Vor diesem Hintergrund kommt der *eGFR* eine zentrale Bedeutung zu: Sie gilt als etablierter Marker zur Beurteilung der Nierenfunktion und ist eng mit dem Fortschreiten chronischer Nierenkrankheiten wie C3G verknüpft. Diese Einschätzung wird sowohl von Fachgesellschaften als auch von Zulassungsbehörden geteilt [7, 24]. Auch die DGfN hebt in ihrer außerordentlichen Stellungnahme hervor, dass Veränderungen der *eGFR*, insbesondere deren kontinuierlicher Abfall, eng mit dem Risiko für schwerwiegende klinische Ereignisse wie Nierenversagen, die Notwendigkeit einer Dialyse oder Transplantation sowie mit der Gesamtmortalität korrelieren [13, 25]. Gerade weil solche klassischen patientenrelevanten Endpunkte bei chronischen Nierenkrankheiten erst nach vielen Jahren messbar sind, ist die *eGFR* ein etabliertes und international anerkanntes Instrument zur frühzeitigen und objektiven Bewertung des Therapieerfolgs, deren Patientenrelevanz außer Frage steht und vom G-BA in Nutzenbewertungen anerkannt werden sollte. Darüber hinaus ist eine eingeschränkte Nierenfunktion mit reduzierter körperlicher Belastbarkeit, Fatigue und eingeschränkter Lebensqualität assoziiert, was sich negativ auf die Alltagsbewältigung und das psychische Wohlbefinden sowie die soziale Teilhabe der Patienten auswirkt [26].

Ein wesentlicher Vorteil der *eGFR* ist die standardisierte und routinemäßig verfügbare Bestimmung auf Basis von Kreatininwerten aus einer Blutprobe. Im Gegensatz zu invasiven Verfahren wie der Nierenbiopsie ist die *eGFR*-Bestimmung für die Patienten mit einer

minimalen körperlichen Belastung verbunden. Sie ermöglicht eine regelmäßige, nichtinvasive Verlaufskontrolle und trägt damit wesentlich zur frühzeitigen Erkennung einer Krankheitsprogression sowie zur bedarfsgerechten Anpassung der Therapie bei. Dies verbessert nicht nur die medizinische Betreuung, sondern fördert auch das Sicherheitsgefühl der Patienten. Ein Faktor, der sich nachweislich positiv auf deren Lebensqualität auswirken kann.

Operationalisierung

Zur Bestimmung der für die *eGFR*-Berechnung erforderlichen Kreatininwerte werden Blutproben bei allen Visiten entnommen. Die Berechnung erfolgt bei Erwachsenen nach der CKD-EPI-Formel, bei Jugendlichen nach der Bedside-Schwartz-Gleichung. Neben dem Serum-Kreatinin werden für die Einschätzung der *eGFR* bei Erwachsenen das Alter und Geschlecht und bei Jugendlichen die Körpergröße berücksichtigt.

Für jeden Patienten wird die *eGFR* über die Studiendauer mit derselben Formel berechnet, wobei die Wahl der Formel vom Alter beim Studieneintritt abhängt [26].

Zur ergänzenden Beurteilung der Nierenfunktion über den Studienzeitraum hinaus wird neben den routinemäßigen *eGFR*-Messungen eine retrospektive Berechnung des *eGFR*-Verlaufs durchgeführt. Abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose bzw. bei transplantierten Patienten vom Rezidiv wurde die *eGFR* für bis zu 3 Jahre vor Studieneinschluss rekonstruiert. Sofern historische *eGFR*-Messwerte vorliegen, werden diese einschließlich der jeweils verwendeten Messmethode dokumentiert. Der erweiterte zeitliche Verlauf ermöglicht es, Patienten mit einer potenziell rascheren Verschlechterung der Nierenfunktion zu identifizieren – auch in Fällen, in denen aktuelle *eGFR*-Werte noch unauffällig erschienen.

Im vorliegenden Dossier wird die Darstellung der *eGFR* wie folgt operationalisiert:

- *Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline*

Alle Details zur Auswertung der *eGFR* in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-29.

Kombinierter renaler Endpunkt

Validität

Der *kombinierte renale Endpunkt* ist definiert als *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion gegenüber Baseline) und ≥ 50 % Reduktion der FMU-uPCR*. Er erlaubt eine ganzheitliche Bewertung des Therapieeffekts, indem sowohl die funktionelle Stabilität der Nierenfunktion als auch die Reduktion der glomerulären Inflammationsaktivität berücksichtigt werden.

Da sowohl die Veränderung der *Proteinurie* als auch die Stabilität der *eGFR* als valide Endpunkte für C3G anzusehen sind, stellt ihre Kombination einen klinisch sinnvollen zusammengesetzten Endpunkt dar. Seine Validität wird durch die starke Assoziation beider Parameter mit dem Risiko für Nierenversagen belegt [12]. Auch die S3-GN-Leitlinien betonen

die komplementäre Bedeutung von *Proteinurie* und *eGFR* zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und Progression [7].

Der *kombinierte renale Endpunkt* aus *stabiler eGFR* und *reduzierter Proteinurie* ist damit ein valider Endpunkt bei C3G, da er 2 im AWG etablierte Einzelparameter integriert, die jeweils als valide gelten und nachweislich mit dem Risiko für Nierenversagen assoziiert sind.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz beider Komponenten des *kombinierten renalen Endpunkts* wurde im vorherigen Kapitel nachgewiesen. Sowohl die *eGFR* als auch die *Proteinurie* stehen in engem Zusammenhang mit zentralen patientenrelevanten Aspekten wie Prognose, Lebensqualität, körperlicher Belastbarkeit und psychischem Wohlbefinden.

Während eine stabile *eGFR* das Fortschreiten zum Nierenversagen verzögern oder sogar verhindern und damit belastende Maßnahmen wie eine Dialyse hinauszögern kann. Eine signifikante Reduktion der *Proteinurie* signalisiert eine verminderte Krankheitsaktivität und ermöglicht eine nicht-invasive, stressarme Verlaufskontrolle. Die Kombination beider Parameter in einem Endpunkt erlaubt eine umfassende Erfassung von Therapieeffekten auf funktionelle Stabilität und Krankheitsaktivität, 2 Dimensionen, die maßgeblich zur Lebensqualität, zum Sicherheitsgefühl und zu dem Wohlbefinden der Patienten beitragen.

Operationalisierung

Im vorliegenden Dossier wird die Darstellung des *kombinierten renalen Endpunkts* wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter *eGFR* ($\leq 15\%$ Reduktion) und $\geq 50\%$ Reduktion in der *FMU-uPCR* in Woche 26 gegenüber Baseline

Diese kombinierte Operationalisierung bietet eine integrative Bewertung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit C3G, welche sowohl funktionelle als auch strukturelle Aspekte der Nierenkrankheit berücksichtigt und somit ein klinisch relevantes Maß für den Therapieerfolg ist. Alle Details zur Auswertung des *kombinierten renalen Endpunkts* in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-34.

Krankheitsaktivität basierend auf systemischen und lokalen Inflammationsmarkern (Serum-C3 und C3c-Färbung in der Niere)

Intensität der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie

Validität

C3G ist eine Form der Glomerulonephritis im Ultra-Orphan Bereich, bei der das alternative Komplementsystem dauerhaft dysreguliert ist. Diese chronische Fehlsteuerung führt dazu, dass sich Bestandteile des Komplementsystems, insbesondere das Komplementprotein C3 in seiner gespaltenen Form C3c, in den Glomeruli ablagern. Diese Ablagerungen beeinträchtigen die

Filterfunktion der Nieren, fördern Inflammation und können langfristig zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen.

Während *uPCR* und *eGFR* wichtige Parameter zur Überwachung der Nierenfunktion sind, liefern sie keine Informationen über die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung. Die *C3c-Färbung* in der Nierenbiopsie hingegen zeigt, ob die dysregulierte Komplementaktivierung, also der krankheitsauslösende und pathologisch angreifende Mechanismus, noch aktiv ist oder durch die Therapie kontrolliert wird. Durch die Kombination dieser Parameter kann die Krankheitsaktivität umfassend beschrieben und beurteilt werden.

Die immunhistochemische *Färbung von C3c* in der Nierenbiopsie ermöglicht die direkte Visualisierung glomerulärer Komplementablagerungen [27]. Die Intensität der Ablagerungen wird semiquantitativ anhand von 0–4+ Skalen eingestuft: 0 (Keine Ablagerung: keine sichtbare C3-Färbung im Glomerulum), 1+ (Geringe Ablagerung: schwache, punktuelle oder diffuse Färbung, kaum über Hintergrundniveau), 2+ (Mäßige Ablagerung: deutlich sichtbare, aber nicht intensive Färbung), 3+ (Starke Ablagerung: intensive, homogene oder segmentale Färbung in mehreren Glomeruli), 4+ (Sehr starke Ablagerung: extrem dichte, leuchtende Färbung, meist in allen Glomeruli) (Abbildung 4-1). Höhere Werte weisen auf eine ausgeprägte Komplementaktivierung und damit auf eine aktivere Krankheitsphase hin [28].

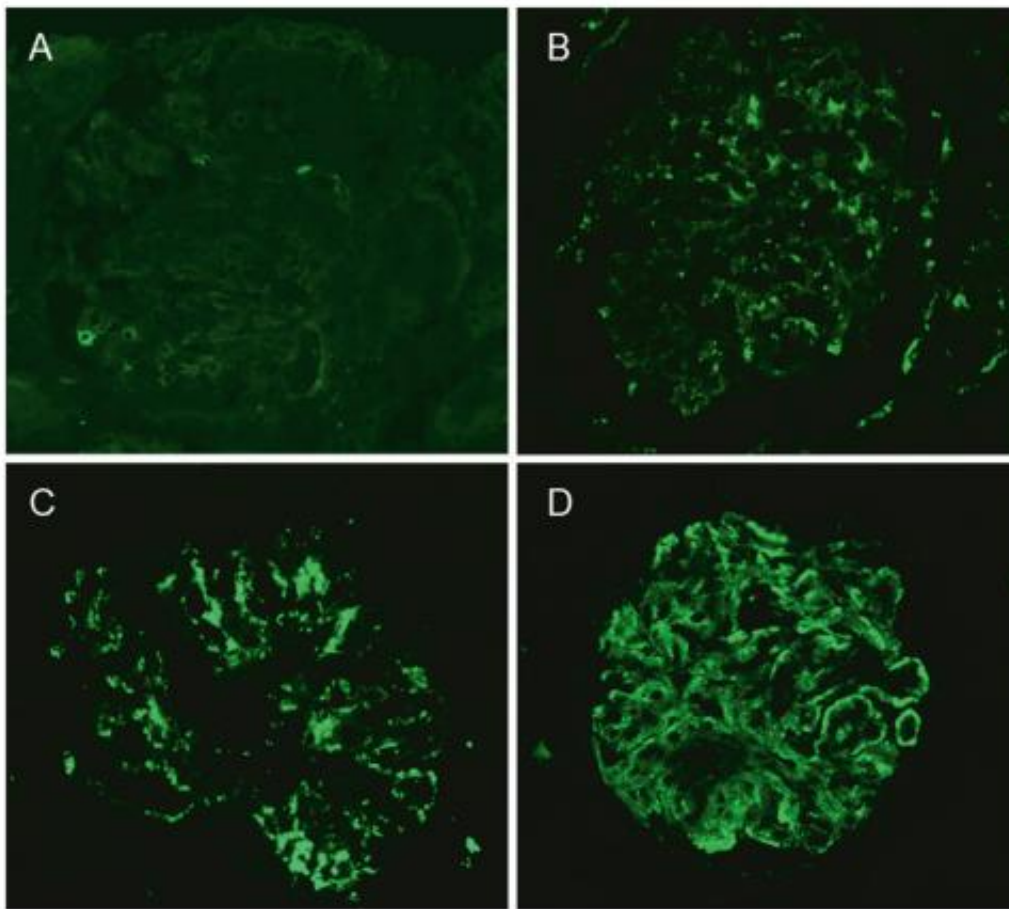


Abbildung 4-1: Beispiele für C3c-Nachweise mittels Immunfluoreszenz in Biopsien von Patienten mit C3G (negativ (A), 1+ (B), 2+ (C) und 3+ (D))

Quelle: [28]

Die immunhistochemische *C3c-Färbung* ist ein in der Nephropathologie standardisiertes und reproduzierbares Verfahren zur Beurteilung glomerulärer Komplementablagerungen [29]. Die Färbung erfolgt unter Verwendung validierter Antikörper und wird anhand international etablierter und anerkannter Skalen durch erfahrene Nephropathologen beurteilt. In der Behandlung von C3G stellt eine Abnahme der *C3c-Färbung* in der Nierenbiopsie um 2 Größenordnungen einen validen Marker für das Ansprechen auf eine komplementgerichtete Therapie dar [30, 31]. 2 Größenordnungen entsprechen einer 100-fachen Reduktion der Färbeintensität. In der semiquantitativen Pathologie bedeutet dies typischerweise eine Veränderung von z. B. *Score* 3+ auf 1+ oder 0, was eine substantielle Reduktion der Komplementablagerung im Gewebe widerspiegelt. Diese objektivierbare Veränderung erlaubt eine zuverlässige Verlaufsbeurteilung und unterstützt die klinische Entscheidungsfindung in einer Indikation mit bislang limitierten Therapieoptionen.

Die *C3c-Färbung* gilt daher als robustes und valides Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität und leistet damit einen wertvollen Beitrag zur umfassenden Beurteilung des Krankheitsverlaufs und des Therapieerfolgs.

Patientenrelevanz

Die frühzeitige und präzise Beurteilung der Krankheitsaktivität ist bei C3G entscheidend, um therapeutische Maßnahmen rechtzeitig einzuleiten oder anzupassen. Nur somit kann der fortschreitende Verlust der Nierenfunktion verhindert werden, was mit einer erhöhten Mortalität, verschlechterten Morbidität und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht.

Die Intensität der *C3c-Färbung* in der Nierenbiopsie erlaubt eine direkte Einschätzung der Komplementaktivierung im Nierengewebe – einem zentralen pathophysiologischen Mechanismus. Eine Reduktion der *C3c-Ablagerungen* unter Therapie kann auf eine erfolgreiche Hemmung der Komplementaktivität hinweisen und somit als Marker für ein Ansprechen auf die Behandlung dienen [32]. Für Patienten bedeutet dies eine potenziell bessere Kontrolle der Erkrankung, eine Verlangsamung der Progression, eine Erleichterung der Symptomlast, und eine Reduktion des Risikos für Dialysepflichtigkeit und Transplantation.

Auch wenn die Nierenbiopsie ein invasives Verfahren ist, kann sie, insbesondere bei unklarer klinischer Dynamik, entscheidende Informationen liefern, die zur Optimierung der Therapie beitragen. Damit leistet die *C3c-Färbung* einen wichtigen Beitrag zur individualisierten Versorgung und zur Verbesserung der langfristigen Prognose und Lebensqualität der Patienten.

Operationalisierung

Nierenbiopsien werden nach den Standards des jeweiligen Studienzentrums durchgeführt, einschließlich Voruntersuchungen wie Bluttests, der Gabe von Beruhigungs- oder Schmerzmitteln sowie einer sorgfältigen Nachbeobachtung. Die Proben werden gemäß einem festgelegten Handbuch verarbeitet und anschließend von einem unabhängigen, verblindeten Zentrallabor ausgewertet. Falls vor der Biopsie ein Gerinnungstest durchgeführt wird, wird auf Silica-haltige Reagenzien verzichtet, da diese die Wirkung von Pegcetacoplan beeinträchtigen könnten.

Bei erwachsenen Patienten werden Nierenbiopsien durchgeführt, um die Diagnose zu bestätigen, die Eignung für die Studienteilnahme zu prüfen und den Verlauf der Erkrankung unter Therapie zu dokumentieren.

Bei jugendlichen Patienten werden Nierenbiopsien nur durchgeführt, wenn dies in dem jeweiligen Land und am jeweiligen Studienzentrum erlaubt ist. Die Teilnahme an diesen Biopsien ist freiwillig.

Im vorliegenden Dossier wird die Darstellung der *C3c-Färbung* wie folgt operationalisiert:

- *Anteil der Patienten mit einer Abnahme der C3c-Färbung um mindestens 2 Größenordnungen in Woche 26 gegenüber Baseline*
- *Anteil der Patienten ohne C3c-Färbung in Woche 26 gegenüber Baseline*

Alle Details zur Auswertung der *C3c-Färbung* in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-38.

Serum-C3-Konzentration

Validität

Eine dauerhaft erniedrigte *Serum-C3-Konzentration* bei normalen C4-Werten kann bei C3G auf eine anhaltende Aktivierung des alternativen Komplementwegs und damit auf Krankheitsaktivität hinweisen [33]. Diese Absenkung entsteht durch die zugrundeliegende Überaktivität des Komplementsystems. Allerdings reicht bei dem heterogenen Krankheitsbild der C3G die alleinige Bestimmung der *C3-Konzentration* nicht immer aus, um die Krankheitsaktivität zuverlässig zu beurteilen, da bei einem Teil der Patienten trotz aktiver Erkrankung normale Komplementwerte gemessen werden können [33]. Die *C3-Konzentration* ist somit ein wichtiger Marker, dessen Verwendung in der klinischen Praxis im Rahmen eines multimodalen Ansatzes empfohlen wird, bei dem die *Serum-C3-Konzentration* gemeinsam mit weiteren Parametern wie *Proteinurie* und *eGFR* zur umfassenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Therapieverlaufs herangezogen wird.

Unter einer wirksamen Therapie kann sich die *C3-Konzentration* wieder normalisieren. Dies wird als Zeichen einer erfolgreichen Behandlung gewertet.

Pegcetacoplan bindet und stabilisiert C3, sodass die *Serum-C3-Konzentration* auch über-physiologische Konzentrationen erreichen kann. Der Referenzbereich für C3 liegt typischerweise zwischen 0,9 und 1,8 g/L [34].

Da die *Serum-C3-Konzentration* jedoch auch durch andere Faktoren beeinflusst werden kann (z. B. akute Infektionen, Leberfunktionsstörungen, genetische Varianten oder andere systemische Inflammationen) sollte sie zur Beurteilung der Krankheitsaktivität in Kombination mit weiteren Parametern betrachtet werden: die *Proteinurie*, die als Marker für eine gestörte Filterbarriere der Niere dient, die *eGFR*, ein direkter Indikator für die verbleibende Filterfunktion der Niere und Gewebeparameter wie die *C3c-Färbung* in der Nierenbiopsie, ein Zeichen für eine lokale Inflammationsaktivität. Durch die gemeinsame Betrachtung dieser 4 Parameter lässt sich der Krankheitsverlauf umfassend beurteilen und der Erfolg einer Therapie zuverlässig einschätzen.

Die *Serum-C3-Konzentration* ist ein einfach zugänglicher, standardisierter und reproduzierbarer Laborparameter. Seine regelmäßige Bestimmung ist aufgrund seiner diagnostischen und prognostischen Relevanz ein fester Bestandteil der Verlaufskontrolle und ermöglicht eine objektive Einschätzung der Krankheitsaktivität sowie des Therapieansprechens bei C3G.

Patientenrelevanz

Eine dauerhaft erniedrigte *Serum-C3-Konzentration* ist bei C3G ein zentraler Marker für eine aktive Krankheitsphase [33]. In der Praxis zeigt die Normalisierung des *Serum-C3-Levels* unter medikamentöser Behandlung die Fähigkeit eines Medikaments, die Aktivierung der C3-Konvertase zu kontrollieren [35]. Die Überaktivierung des Komplementsystems führt zu einem übermäßigen Verbrauch von C3, dessen Abbauprodukte sich in den Nieren ablagern und dort Inflammationsprozesse und strukturelle Schäden verursachen [23, 36]. Diese

pathophysiologischen Veränderungen äußern sich in Proteinurie, Hämaturie, Ödemen, Hypertonie, Fatigue und einer fortschreitenden Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zu einem Nierenversagen [7]. Diese Symptomlast beeinträchtigt auch die Lebensqualität der Betroffenen [37].

Eine erniedrigte *Serum-C3-Konzentration* kann somit nicht nur als biologischer Marker für Krankheitsaktivität dienen, sondern auch als Prädiktor für patientenrelevante Endpunkte wie das Fortschreiten zur Nierenkrankheit, die Notwendigkeit einer Dialyse oder Transplantation sowie einer damit einhergehenden erhöhten Mortalität. Die Nierentransplantation ist jedoch keine kausal-kurative Behandlung, was sich in einer hohen Rezidivrate der Erkrankung sowie einem erheblichen Risiko eines Transplantatverlusts widerspiegelt [10, 23, 38]. Diese hohe Rezidivrate unterstreicht, dass eine Nierentransplantation den Krankheitsverlauf nicht aufhalten kann. Sie verdeutlicht die erhebliche Langzeitbelastung für die Betroffenen und hat erhebliche Auswirkungen auf Morbidität, Lebensqualität und psychosoziale Stabilität.

Operationalisierung

Die *Serum-C3-Konzentration* wird mittels Blutprobe bestimmt.

Im vorliegenden Dossier wird die Darstellung des *Serum-C3-Spiegels* wie folgt operationalisiert:

- *Anteil der Patienten mit einer Serum-C3-Konzentration unterhalb der unteren Normgrenze (Lower Limit of Normal, LLN) zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN zu Woche 26 erreichen*

Es werden bei der Analyse nur Patienten berücksichtigt, deren Baseline-Wert unterhalb der LLN lag. Die Analyse erfolgt somit in einem *Modified Intention-to-Treat* (mITT)-Analyse-Set. Der Baseline-Wert wird als Mittelwert von bis zu 2 Messungen bestimmt, die vor oder an Tag 1 der Studie durchgeführt werden. Die *Serum-C3-Konzentration* in Woche 26 wird ebenfalls als Mittelwert von bis zu 2 Messungen berechnet, die vor oder an Woche 26 durchgeführt werden.

Alle Details zur Auswertung der *Serum-C3-Konzentration* in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-44.

FACIT-Fatigue-Fragebogen

Validität

Der *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Fragebogen* ist ein international etabliertes und validiertes Instrument zur patientenberichteten Erfassung von Fatigue bei chronischen Erkrankungen [39]. Er liegt in zahlreichen Sprachversionen vor, weist eine hohe Reproduzierbarkeit auf und ist sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche geeignet, da sie in 2 altersgerechten Versionen verfügbar ist [39].

Fatigue zählt zu den häufigsten und zugleich belastendsten Symptomen bei Patienten mit C3G [40]. Ursprünglich zur Erfassung anämiebedingter Fatigue bei onkologischen Patienten entwickelt, hat sich der Fragebogen auch bei seltenen Nierenkrankheiten wie der C3G als valide und zuverlässig erwiesen [41].

Patientenrelevanz

Fatigue zählt zu den häufigsten und für C3G-Patienten am meisten belastenden Symptomen [32, 34]. Sie steht in engem Zusammenhang mit systemischer Inflammation, metabolischer Dysregulation, Anämie sowie psychischer Belastung infolge von Krankheitsunsicherheit und Therapielast. Der *FACIT-Fatigue-Fragebogen* ermöglicht eine strukturierte Erfassung dieser multidimensionalen Belastungen und dient zugleich der Bewertung therapeutischer Effekte. Die systematische Erfassung von Fatigue ist bei diesen seltenen, chronisch-progredienten Nierenkrankheiten von zentraler Bedeutung, da sie mit einer hohen symptomatischen Belastung einhergeht. Fatigue ist daher als patientenrelevant einzustufen, da sie gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV nachweislich die Morbidität und Lebensqualität beeinflusst [4].

Operationalisierung

Die Skala umfasst 13 Items, die auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = überhaupt nicht, 1 = ein wenig, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr stark) bewertet werden. Die Skalenspannweite reicht von 0–52 Punkten, wobei höhere Werte auf eine geringere Fatigue-Belastung hinweisen.

Den *FACIT-Fatigue-Fragebogen* gibt es in 2 Versionen, eine für Erwachsene und eine für Jugendliche. Die Ergebnisse beider Versionen wurden gemeinsam ausgewertet, unabhängig von der jeweiligen Version.

Negativ formulierte *Items* wurden vor der Summenbildung invertiert, um sicherzustellen, dass ein höherer *Score* mit einer geringeren Fatigue-Belastung einhergeht. Die resultierende Punktschuld wurde standardisiert berechnet, um etwaige fehlende Antworten zu berücksichtigen, sofern mindestens 50 % der *Items* beantwortet worden waren [41].

Im vorliegenden Dossier wird die Darstellung des *FACIT-Fatigue-Fragebogens* wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des *FACIT-Fatigue-Fragebogens* in Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des *FACIT-Fatigue-Fragebogens* in Woche 26 gegenüber Baseline

Alle Details zur Auswertung des *FACIT-Fatigue-Fragebogens* in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-48.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)

Validität

Der *WPAI-Fragebogen (Work Productivity and Activity Impairment (WPAI))* ist ein international anerkanntes, validiertes Instrument zur patientenberichteten Erfassung der Auswirkungen gesundheitlicher Probleme auf die Arbeitsfähigkeit und alltägliche Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage [42]. Er besteht aus 6 Fragen, die sowohl bezahlte Erwerbsarbeit (z. B. Fehlzeiten, Produktivitätseinbußen) als auch unbezahlte Aktivitäten (z. B. Hausarbeit, soziale Teilhabe) abbilden. Er ist in vielen Sprachen verfügbar und wurde in verschiedenen Indikationen validiert [43–46]. Die Skala ist einfach anzuwenden, gut verständlich und in vielen Sprachen verfügbar [43]. Sie erlaubt somit eine direkte und standardisierte Bewertung der krankheitsbedingten Morbidität aus Patientensicht.

Die Validität des *WPAI-Fragebogens* ist in verschiedenen chronischen Erkrankungen belegt [44–46]. In dem vorliegenden Dossier werden allerdings nur die patientenrelevanten Ergebnisse zur Aktivitätsbeeinträchtigung (*Frage 6, „Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten durch gesundheitliche Probleme“*) dargestellt. Die anderen Fragen sind nicht direkt patientenrelevant im Sinne des § 35a SGB V, weil sie eher ökonomisch orientierte *Outcomes* abbilden. Die Validität der *Frage 6 des WPAI-Fragebogens* wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und dem G-BA mehrmals anerkannt, insbesondere bei Erkrankungen mit funktionellen Einschränkungen im Alltag. Obwohl spezifische Validierungsstudien für C3G noch begrenzt sind, ist die Anwendung aufgrund der vergleichbaren Belastungsprofile mit validierten Indikationen (z. B. Fatigue, eingeschränkte Alltagsfunktion) methodisch gerechtfertigt.

Patientenrelevanz

Frage 6 des WPAI-Fragebogens erfasst aus Sicht der Patienten in welchem Ausmaß gesundheitliche Einschränkungen ihre Fähigkeit beeinträchtigen, alltäglichen Aktivitäten wie Haushaltsführung, Mobilität, sozialer Teilhabe oder Selbstversorgung nachzugehen – unabhängig von Erwerbstätigkeit oder beruflichem Status. Damit bildet die Frage funktionelle Einschränkungen ab, die für chronisch-progrediente Erkrankungen wie C3G, bei denen es infolge der fortschreitenden Nierenschädigung häufig zu Fatigue, Ödemen, eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit, Konzentrationsstörungen, Schlafproblemen und muskulärer Schwäche kommt, besonders geeignet sind. Diese Symptome wirken sich direkt auf die Fähigkeit der Patienten aus, alltägliche Aufgaben zu bewältigen, und führen zu einer erheblichen Einschränkung der funktionellen Selbstständigkeit. Eine Einschränkung der Alltagsaktivität ist für Patienten unmittelbar spürbar und spiegelt eine erhöhte Gesamtmorbidität wider. Die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization, WHO*) beschreibt auch, dass psychosoziale Belastungen, darunter auch Einschränkungen in der Alltagsbewältigung, sich negativ auf die psychische Gesundheit der Patienten auswirken und das Risiko für psychische Erkrankungen wie Depressionen und Angststörungen erhöhen können [47–49].

Auch das IQWiG und der G-BA haben die *Frage 6 des WPAI-Fragebogens* in mehreren Nutzenbewertungen als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt anerkannt [50–52].

Operationalisierung

Frage 6 lautet: „Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten 7 Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?“. Die Antwort erfolgt auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 10, wobei 0 „keine Beeinträchtigung“ und 10 „völlige Beeinträchtigung“ bedeutet. Erfasst werden Einschränkungen bei Aktivitäten wie Hausarbeit, Einkaufen, Bewegung, Lernen oder Kinderbetreuung. Die Auswertung erfolgte durch direkte Übernahme des Skalenwerts als Maß für die Aktivitätsbeeinträchtigung in Prozent. Höhere Werte deuten auf eine stärkere Einschränkung hin [50–52].

Im vorliegenden Dossier wird die Darstellung der *WPAI-Fragebogen Frage 6* wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Patienten mit $\geq 1,5$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der *WPAI-Fragebogen Frage 6* in Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit $\geq 1,5$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der *WPAI-Fragebogen Frage 6* in Woche 26 gegenüber Baseline

Alle Details zur Auswertung der *WPAI-Fragebogen Frage 6* in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-54.

EQ-5D VAS

Validität

Die *European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale* (EQ-5D VAS) ist eine Komponente des EQ-5D-5L, ein international etabliertes und validiertes Instrument zur standardisierten Erhebung des allgemein wahrgenommenen Gesundheitszustands aus Sicht der Patienten. Die VAS ist sprachlich und kulturell validiert – unter anderem für die deutsche Bevölkerung – und wird indikationsübergreifend zur Messung patientenberichteter Morbidität eingesetzt [53, 54]. In der klinischen Forschung ermöglicht die *EQ-5D VAS* eine krankheitsunabhängige und dabei sehr sensitive Erfassung von Veränderungen im subjektiven Gesundheitszustand, insbesondere bei chronischen und symptomatisch heterogenen Erkrankungen.

Patientenrelevanz

Die *EQ-5D VAS* stellt einen zentralen, patientenrelevanten Endpunkt dar und kann unter Einbeziehung aller Faktoren den aktuell selbstberichteten, allgemeinen, gesamtheitlichen Gesundheitszustand von Patienten abbilden. Die Reduktion krankheitsassoziiertes Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der C3G. Bei diesen Patienten besteht

aufgrund des meist fortschreitenden Verlaufs ein hohes Risiko für eine Verschlechterung des Gesundheitszustands bis hin zum Nierenversagen mit Dialysepflicht [23, 55, 56]. Umso bedeutender ist die frühzeitige Erfassung von Veränderungen im subjektiven Gesundheitsstatus – sowohl zur Bewertung der Wirksamkeit neuer Therapien als auch zur Sicherung der Lebensqualität. Die *EQ-5D VAS* erfüllt diese Anforderungen, da sie sowohl sensitiv gegenüber gesundheitlichen Verschlechterungen als auch zuverlässig im Nachweis therapeutisch bedingter Verbesserungen ist. Durch den G-BA und das IQWiG wurde die valide Methode bereits für zahlreiche Nutzenbewertungen im Rahmen der patientenberichteten Morbidität mit diversen AWG, unter anderem auch mit renaler Indikation, als patientenrelevant eingestuft und zur Bewertung herangezogen [57, 58]. Daher ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen, da er sich gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV nachweislich auf die Morbidität und Lebensqualität auswirkt [4].

Operationalisierung

Bei der *EQ-5D VAS* bewerten die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer vertikal ausgerichteten Skala von 0–100 Punkten, wobei 0 den schlechtesten vorstellbaren und 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand repräsentiert.

Im vorliegenden Dossier wird die Darstellung der *EQ-5D VAS* wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des *EQ-5D VAS*-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des *EQ-5D VAS*-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline

Alle Details zur Auswertung des *EQ-5D VAS*-Scores in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-60.

PGIC-Fragebogen

Validität

Der *Patient Global Impression of Change (PGIC)-Fragebogen* ist ein einfaches, patientenzentriertes Instrument zur Erfassung der wahrgenommenen Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands über einen definierten Zeitraum hinweg.

Es ermöglicht die Einschätzung des individuellen Gesamteindrucks der Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit einer Behandlung – unabhängig von objektiven klinischen Parametern oder Biomarkern [59]. Der *PGIC-Fragebogen* ergänzt andere patientenberichtete Endpunkte, indem er die subjektive Wahrnehmung der Behandlungseffekte ganzheitlich abbildet – über physische, psychische und soziale Dimensionen hinweg [60].

Die Validität des *PGIC-Fragebogens* wurde in zahlreichen Studien über verschiedene chronische Erkrankungen hinweg bestätigt. Veränderungen im *PGIC-Fragebogen* spiegeln sich dabei häufig auch in etablierten gesundheitsbezogenen Lebensqualitäts-Scores und

Symptomskalen wider, insbesondere in Populationen mit chronischer Fatigue, Schmerz, Depressionen oder funktionellen Einschränkungen. Die Einfachheit der Skala ermöglicht eine hohe Akzeptanz und Verständlichkeit bei Patienten, selbst bei eingeschränkter Gesundheitskompetenz. In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde der *PGIC-Fragebogen* ebenfalls durch das IQWiG und den G-BA anerkannt [58, 61, 62].

Patientenrelevanz

Die Reduzierung der Symptomatik und eine Verbesserung des Gesundheitszustandes werden gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant erachtet, da der Gesundheitszustand von Patienten direkt wahrgenommen wird und sich unmittelbar auf sie auswirkt [4]. Der *PGIC-Fragebogen* ist dabei besonders geeignet, subjektive Therapieeffekte niedrigschwellig und in der Lebensrealität der Betroffenen abzubilden. Er wurde in verschiedenen Nutzenbewertungen durch den G-BA als patientenrelevantes Maß akzeptiert [61–63].

Operationalisierung

Die *PGIC-Skala* besteht aus einer einzelnen Frage, mit der Patienten retrospektiv einschätzen, wie sich ihr Gesundheitszustand seit Beginn der Behandlung verändert hat. Dabei gibt es 7 Antwortmöglichkeiten, von „sehr starke Verschlechterung“ (1) bis „sehr starke Verbesserung“ (7). Die Bewertung erfolgt auf einer ordinalen Skala von 1–7, wobei höhere Werte eine stärkere wahrgenommene Verbesserung anzeigen.

Im vorliegenden Dossier wird die Darstellung des *PGIC-Fragebogens* wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Patienten mit $\geq 1,05$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des *PGIC-Fragebogens* in Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit $\geq 1,05$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des *PGIC-Fragebogens* in Woche 26 gegenüber Baseline

Alle Details zur Auswertung des *PGIC-Fragebogens* in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-66.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

KDQOL-Fragebogen

Validität

Der *Kidney Disease Quality of Life (KDQOL)-Fragebogen* ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit chronischer abnormer Nierenfunktion. Er wurde speziell für Patienten mit Nierenversagen und Dialysebedarf entwickelt. Er ermöglicht eine differenzierte und patientenzentrierte Bewertung der Auswirkungen der Nierenkrankheit auf das tägliche Leben.

Der *KDQOL-Fragebogen* wurde in mehreren Studien validiert und zeigt hohe interne Konsistenz, gute Retest-Reliabilität sowie eine starke konvergente Validität mit anderen

Lebensqualitätsinstrumenten [64]. Der Fragebogen wurde zudem vom IQWiG und dem G-BA in mehreren Verfahren als geeignetes Instrument zur Bewertung der Lebensqualität bei chronischen Nierenkrankheiten anerkannt [57, 58, 65].

Patientenrelevanz

Der *KDQOL-Fragebogen* liefert entscheidende Informationen zur Bewertung der patientenrelevanten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Bei Erkrankungen wie der C3G ist die Lebensqualität durch chronische Fatigue, Schmerzen, Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit und psychosoziale Belastungen signifikant beeinträchtigt, und die Patienten sind stark in ihren Fähigkeiten eingeschränkt, normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen [66–69]. Infolge des progredienten Verlaufs dieser Nierenkrankheit im Ultra-Orphan Bereich kommt es bei vielen Patienten letztlich zum Nierenversagen, was eine lebenslange Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation erforderlich macht. Beide Optionen gehen mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher: Patienten in späten Stadien der Erkrankung berichten eine ähnlich eingeschränkte Lebensqualität wie Patienten mit terminaler Krebserkrankung [13]. Diese betrifft sowohl physische (z. B. Fatigue, Schmerzen) als auch psychische (z. B. Depression) Bereiche des täglichen Lebens, die durch den *KDQOL-Fragebogen* differenziert erfasst werden können.

Es ist jedoch anzumerken, dass klinische Symptome von C3G, die mit Einschränkungen der Lebensqualität einhergehen, typischerweise erst kurz vor dem Nierenversagen auftreten. In früheren Stadien, wie es bei den Patienten der VALIANT-Studie der Fall ist, sind die Betroffenen trotz ausgeprägter histologischer Nachweise der Erkrankung meist noch asymptomatisch und weisen eine weitgehend normale Lebensqualität auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht das therapeutische Ziel der Behandlung darin, das Fortschreiten der Erkrankung und den damit verbundenen Funktionsverlust der Niere zu verlangsamen, um die Lebensqualität möglichst lange zu erhalten [13].

Der *KDQOL-Fragebogen* ist daher als patientenrelevant anzusehen, da er sich gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV nachweislich auf die Morbidität und Lebensqualität auswirkt [4].

Operationalisierung.

Die *KDQOL-Skala* umfasst insgesamt 36 *Items* [70, 71], die sich auf 4 Subskalen verteilen:

- die generische *SF-12-Skala* zur Erfassung körperlicher und psychischer Gesundheitsaspekte
- die Subskala „*Burden of Kidney Disease*“ (4 *Items*) zur Erfassung des subjektiven Belastungsempfindens durch die Erkrankung, etwa in Bezug auf Einschränkungen im Alltag oder das Gefühl der Abhängigkeit von der Behandlung

- die Subskala „*Symptoms and Problems*“ (12 *Items*) zur Messung der Häufigkeit und Belastung typischer Symptome wie Müdigkeit, Schmerzen, Schlafstörungen oder Appetitlosigkeit
- die Subskala „*Effects of Kidney Disease*“ (8 *Items*) zur Bewertung der Auswirkungen der Erkrankung auf soziale und funktionelle Lebensbereiche, darunter Reisen, Arbeit oder Freizeitaktivitäten

Die SF-12-Komponente enthält *Items* mit abweichenden Antwortformaten, z. B.:

- „*Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen...*“ (zeitbezogen)
- „*Würden Sie sagen, Ihre Gesundheit ist...*“ (5-stufige Bewertung)
- Dichotome Fragen wie „*Ja/Nein*“

Die Antworten erfolgen für die krankheitsspezifischen Subskalen, die aber in ihrer Formulierung leicht unterschiedlich sind (z. B. Häufigkeit vs. Intensität):

- *Burdens of Kidney Disease*: 5-stufige Likert-Skala (z. B. „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“)
- *Symptoms and Problems*: 5-stufige Häufigkeitsskala („nie“ bis „immer“)
- *Effects of Kidney Disease*: 5-stufige Skala zur Einschränkung („überhaupt nicht“ bis „sehr stark“)

Jede Subskala wurde separat ausgewertet und auf eine Skala von 0–100 transformiert, wobei 0 die schlechteste wahrgenommene Lebensqualität und 100 die beste wahrgenommene Lebensqualität abbildet.

Im vorliegenden Dossier wird die Darstellung des *KDQOL-Fragebogens* wie folgt für den Gesamtscore sowie die Subskalen operationalisiert:

- *Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des KDQOL-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline*
- *Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des KDQOL-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline*

Alle Details zur Auswertung des *KDQOL-Fragebogens* in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-71.

Sicherheit

Validität

Zur Gewährleistung der Patientensicherheit stand ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee zur Verfügung, das die nach den Vorgaben der guten klinischen Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) erforderliche objektive Erfassung der *unerwünschten Ereignisse* (UE) durch die Prüfarzte kontrollierte. Da eine subjektive Beurteilung der UE somit ausgeschlossen war und ihre Dokumentation internationalen Standards wie MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) folgte, ist die Validität des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit sichergestellt.

Patientenrelevanz

Die Erfassung der UE sowie die systematische Bewertung des Sicherheitsprofils einer Studienmedikation sind zentrale Bestandteile zur Erstellung eines Toxizitätsprofils und damit essenziell für die Nutzen-Risiko-Abwägung einer Therapie. Neben der angestrebten therapeutischen Wirkung können Arzneimittel unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die Patienten zusätzlich belasten und die Therapieadhärenz negativ beeinflussen können. Aus diesem Grund stellt die Reduktion therapieassoziierter Nebenwirkungen nach Einschätzung des IQWiG [72] sowie des G-BA [5] einen patientenrelevanten Aspekt dar. Insbesondere *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (SUE), *schwere UE* sowie *solche, die zu Therapieabbrüchen führen*, gelten als patientenrelevant und wurden in der Nutzenbewertung entsprechend berücksichtigt.

Operationalisierung

Die Sicherheit wird entweder vom Patienten berichtet oder während der Studienvisiten vom Prüfarzt abgefragt. Berücksichtigt werden ausschließlich UE, die nach Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten und bis zu 56 Tage nach der letzten Dosis entweder neu auftraten, in ihrer Häufigkeit zunahmten oder sich im Schweregrad verschlechterten. Die Datenerfassung umfasst jedoch alle UE, unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens.

Die folgende Bewertungsskala wird verwendet, um den Schweregrad von UE zu beurteilen:

- **Leicht:** Das Ereignis verursacht leichte oder vorübergehende Beschwerden, die keine medizinische Intervention oder Behandlung erfordern und den Alltag nicht einschränken oder beeinträchtigen (z. B. Schlaflosigkeit, leichter Kopfschmerz).
- **Mittelschwer:** Das Ereignis ist so ausgeprägt, dass es den Alltag einschränkt oder beeinträchtigt und möglicherweise eine medizinische Behandlung erforderlich macht (z. B. fieberhafte Erkrankung, die eine orale Medikation erfordert).
- **Schwer:** Das Ereignis führt zu erheblichen Symptomen, die normale Alltagsaktivitäten unmöglich machen, und kann eine Hospitalisierung oder invasive Maßnahmen erforderlich machen (z. B. Anämie, die eine Bluttransfusion notwendig macht).

Als *SUE* werden alle *UE* berücksichtigt, die zu einem der folgenden Ergebnisse führten:

- Tod
- Lebensbedrohung
- Stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- Anhaltende oder erhebliche Behinderung bzw. Beeinträchtigung der Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen
- Angeborene Fehlbildung oder Geburtsfehler

Darüber hinaus können medizinisch bedeutsame Ereignisse, die nicht unmittelbar zu den oben genannten Konsequenzen führen, ebenfalls als schwerwiegend eingestuft werden, wenn sie nach ärztlichem Ermessen das Leben der betroffenen Person gefährden oder eine medizinische bzw. chirurgische Intervention erforderlich machen, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern. Beispiele für solche medizinisch bedeutsamen Ereignisse sind allergischer Bronchospasmus, der eine intensivmedizinische Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause erfordert; Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die keine stationäre Aufnahme nach sich ziehen oder Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit oder eines Missbrauchsverhaltens.

Ein Ereignis gilt als lebensbedrohlich, wenn es nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors die betroffene Person zum Zeitpunkt des Auftretens in unmittelbare Lebensgefahr bringt. Ereignisse, die lediglich in einer schwereren Ausprägung potenziell tödlich hätten verlaufen können, werden im Sinne dieser Definition nicht als lebensbedrohlich eingestuft.

Alle *SUE* müssen spätestens innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden.

Alle gemeldeten *UE* wurden mit dem MedDRA 26.0 kodiert und nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) zusammengefasst.

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Auswertungen dargestellt:

- *UE jeglichen Schweregrades*
 - *Gesamtrate*
 - *Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind*
- *Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3)*
 - *Gesamtrate*

- Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder bei 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SUE
 - Gesamtrate
 - Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patienten oder mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führten
 - Gesamtrate
 - Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv)
- UE von besonderem Interesse, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend)

Gemäß Dossievorlage wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Ereignisse ausgeschlossen wurden, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Diese wird in Anhang 4-G abgelegt.

Alle Details zur Auswertung der UE in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-77

Statistische Methodik

Die Auswertungen der Endpunkte der Nutzendimensionen der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität im vorliegenden Dossier basieren auf der ITT-Population (alle randomisierten Patienten mit Gruppenzuteilung gemäß Randomisierung). Die Endpunkte der Nutzendimension der Sicherheit basieren auf der Safety-Population (Sicherheitsanalyseset (SAS); alle Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation oder Placebo erhalten haben mit Gruppenzuteilung gemäß erhaltener Behandlung).

Allgemeine Methoden

Alle statistischen Tests wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

Analysen mit binären Messwerten

Binäre Analysen wurden im vorliegenden Dossier für die Auswertung von Responder-Daten (Anteil an Teilnehmenden, die ein vordefiniertes Response-Kriterium erfüllen) der folgenden Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Endpunkte herangezogen: Veränderung der Nierenfunktion (*eGFR*, *FMU-uPCR*, *Proteinurie*), Krankheitsaktivität basierend auf systemischen und lokalen Inflammationsmarkern (*Serum-C3* und *C3c-Färbung* in der Niere), Erschöpfung (*FACIT-Fatigue-Fragebogen*), Krankheitsschwere (*PGIC-Fragebogen*), Aktivitätsbeeinträchtigung

(*WPAI-Fragebogen Frage 6*), Gesundheitszustand (*EQ-5D VAS*) und Lebensqualität (*KDQOL-Fragebogen*).

Binäre Analysen wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells durchgeführt. Der Behandlungseffekt wurde durch das Relative Risiko (RR), das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Zusätzlich werden das *Odds Ratio* (OR) und die Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95 %-KI und p-Werten dargestellt.

Analysen mit stetigen Messwerten

Stetige Analysen wurden im vorliegenden Dossier für die Auswertung der mittleren Änderung gegenüber Baseline der folgenden Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte herangezogen: Veränderung der *Proteinurie (FMU-uPCR)*, Veränderung der Nierenfunktion (*eGFR*), Erschöpfung (*FACIT-Fatigue-Fragebogen*), Krankheitsschwere (*PGIC-Fragebogen*), Aktivitätsbeeinträchtigung (*WPAI-Fragebogen Frage 6*), Gesundheitszustand (*EQ-5D VAS*) und Lebensqualität (*KDQOL-Fragebogen*).

Stetige Analysen wurden mithilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM) mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix durchgeführt. Falls das Modell nicht konvergierte, wurden die folgenden Kovarianzstrukturen in dieser Reihenfolge angewendet, bis eine Konvergenz erreicht wird: (i) heterogen autoregressive ARH(1), (ii) autoregressive AR(1), (iii) *Compound Symmetry* CS.

Es werden die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) und der Methode der kleinsten Quadrate (*Least-Squares*, LS)-*Mean* mit Standardfehler (*Standard Error*, SE) zu Studienbeginn und zu jedem Beobachtungszeitpunkt pro Behandlungsgruppe dargestellt. Der Behandlungseffekt wurde durch die LS-Mean-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen mit einem 95 %-KI und p-Wert quantifiziert.

Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird in Form von Hedges' g berichtet. Damit der beobachtete Effekt als mindestens gering angesehen werden kann, muss das 95 %-KI von Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2–0,2 liegen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen

in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Der Bewertung liegt nur eine Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Responder-Analysen wurden für folgende Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Endpunkte stetige Analysen durchgeführt und berichtet: Erschöpfung (*FACIT-Fatigue-Fragebogen*), Aktivitätsbeeinträchtigung (*WPAI-Fragebogen Frage 6*), Gesundheitszustand (*EQ-5D VAS*) und Lebensqualität (*KDQOL-Fragebogen*).

Für die Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der *eGFR*, wurde ergänzend folgender Endpunkt berichtet:

- *Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline*
- *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR zu Woche 26 gegenüber Baseline (≤ 15 % Reduktion)*

Ergänzend zu der maßgeblichen Analyse, die die therapeutische Wirkung auf die Nierenfunktion erfasst, wird zusätzlich eine *eGFR-Reduktion von ≤ 15 % gegenüber Baseline* als Hinweis auf eine stabile Nierenfunktion gewertet, da dieser Schwellenwert der Abgrenzung zwischen stabiler und progredienter Krankheitsentwicklung dient. Diese Operationalisierung ist Bestandteil des *kombinierten renalen Endpunkts*.

Zusätzlich wurde angesichts des Ultra-Orphan-Status der Erkrankung und der begrenzten Patientenzahl in der C3G für alle maßgeblichen Analysen eine Sensitivitätsanalyse der Gesamtpopulation der Studie (Patienten mit C3G und pIC-MPGN) durchgeführt. Ziel dieser Analyse war, die Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation der Patienten mit C3G zu überprüfen, insbesondere im Hinblick auf das Risiko einer unzureichenden statistischen Power. In der Gesamtpopulation wurde ein Interaktionstest durchgeführt, um zu prüfen, ob die Indikation als Effektmodifikator wirkt. Sofern keine signifikante Interaktion festgestellt wurde und die Behandlungseffekte in beiden Teilpopulationen homogen waren, konnte eine fehlende Signifikanz in der Teilpopulation, bei gleichzeitig signifikantem Effekt in der Gesamtpopulation, plausibel auf die geringe Stichprobengröße und nicht auf das Fehlen eines tatsächlichen Effekts, zurückgeführt werden.

Gemäß Dossievorlage wurde eine Sensitivitätsanalyse der *Gesamtrate der UE* durchgeführt, bei der Ereignisse ausgeschlossen wurden, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Folgende Subgruppenanalysen wurden für die patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: A priori definierte Subgruppen und Subgruppenausprägungen

Subgruppe	Ausprägung
Geschlecht	männlich weiblich
Alter	Jugendliche (12-< 18 Jahre) Erwachsene (≥ 18 Jahre)
Ethnizität	Kaukasier Nicht-Kaukasier
Geografische Region	USA Rest der Welt
Krankheitstyp	C3G pIC-MPGN
Transplantationshistorie	nicht transplantiert transplantiert
FMU-uPCR zu Baseline	< 3.000 mg/g ≥ 3.000 mg/g
eGFR zu Baseline	< 60 ml/min/1,73 m ² ≥ 60 ml/min/1,73 m ²
Baseline C3-Konzentration	normal

Subgruppe	Ausprägung
	niedrig (< untere Normgrenze)
Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline (basierend auf der ATC-Stufe 2 für „Immunsuppressiva“ und/oder „Kortikosteroide zur systemischen Anwendung“)	ja nein
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Subgruppenanalysen wurden jeweils für die vorrangig relevante Auswertung durchgeführt. Den Anforderungen der Dossievorlage entsprechend wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn mindestens 10 Patienten je Subgruppenausprägung in die Auswertung eingehen und in einer Subgruppenausprägung mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Für *UE getrennt nach SOC und PT* wurden nur für SOC und PT, für die sich auf der Basis der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zeigte, Subgruppenanalysen durchgeführt.

Zur Identifikation möglicher Effektmodifikatoren wurde zunächst ein Interaktionstest durchgeführt. Zeigte der Interaktionstest eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen den Subgruppenausprägungen, werden die Ergebnisse des jeweiligen Endpunkts getrennt nach Subgruppenausprägung dargestellt. Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion sind ergänzend in Anhang 4-G abgelegt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-*

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
VALIANT (APL2-C3G-310)	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer ^a : 26 Wochen ^a	Pegcetacoplan, Placebo
a: Studiendauer in der RCP. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT in der Indikation mit Stand vom 01.12.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden,

wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

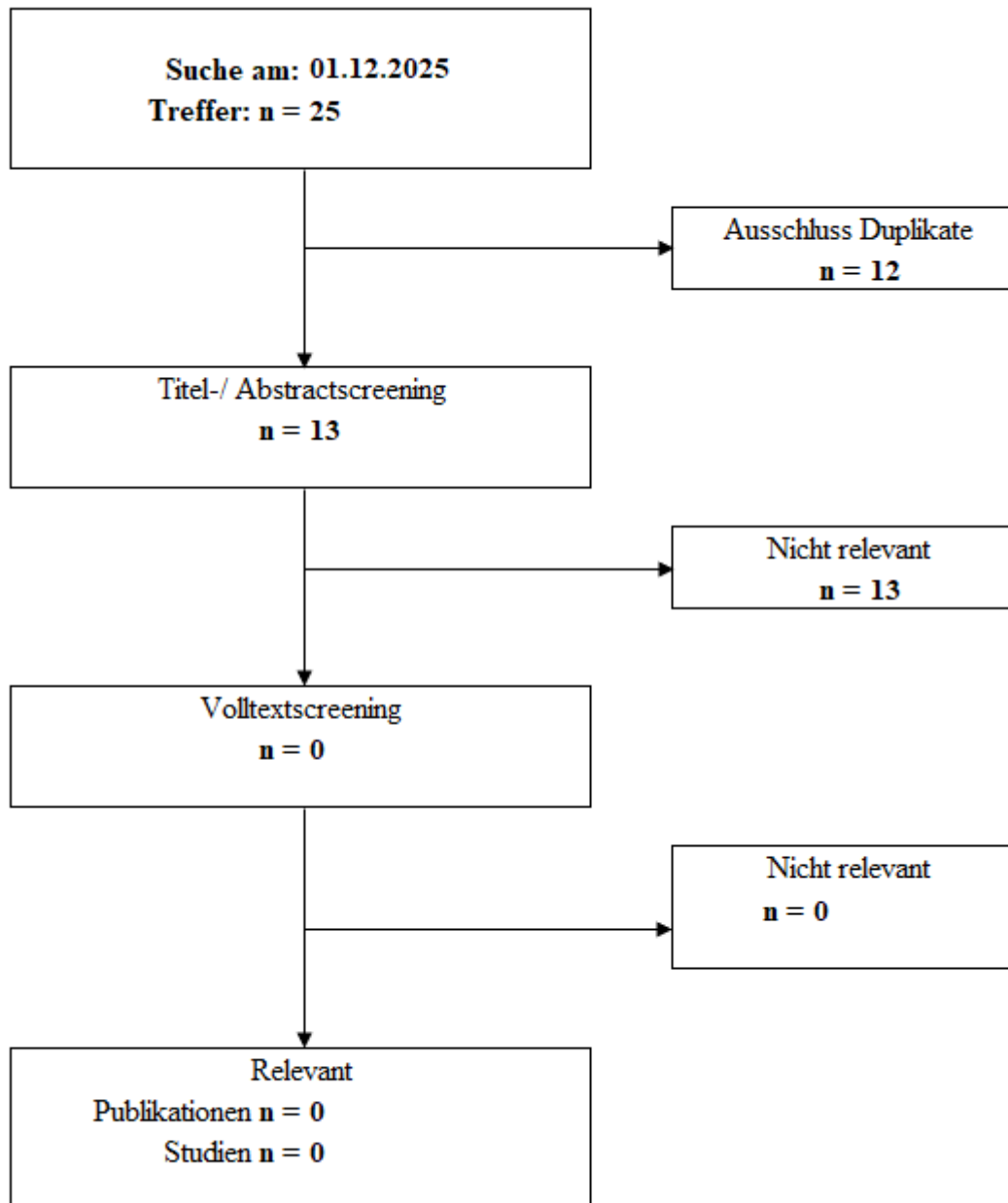


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 01.12.2025 in den Datenbanken MEDLINE® und *Cochrane Library* durchgeführt. Insgesamt wurden mittels der zugrundeliegenden Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel Pegcetacoplan 25 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 12) wurden 13 Treffer im Titel und *Abstract* gesichtet.

Gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 13 Treffer als nicht relevant bewertet. Es wurde kein Treffer im Volltext evaluiert.

In Abbildung 4-2 ist das Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche dargestellt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VALIANT (APL2-C3G-310)	ClinicalTrials.gov NCT05067127 [73] EU-CTR EudraCT-Nr: 2020-003767-25 [74] CTIS EUCT Nr:2024-514130-20-00 [75]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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 Angaben in Tabelle 4-9 bilden den Informationsstand vom 01.12.2025 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Angaben in Tabelle 4-10 bilden den Informationsstand vom 01.12.2025 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
VALIANT (APL2-C3G-310)	ja	ja	nein	ja [76]	ja [73–75]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera.>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run- in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VALIANT (APL2- C3G-310)	RCT, doppelblind, zweiarmig, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G oder pIC-MPGN	Pegcetacoplan (n = 63) (davon relevante Teilpopulation der C3G-Patienten ^a (n = 51)) Placebo (n = 61) (davon relevante Teilpopulation der C3G-Patienten ^a (n = 45))	Screening-Phase: 10 Wochen RCP: 26 Wochen OLP: 26 Wochen Nachbeobachtungs- phase (nur für Teilnehmende, die nicht in eine <i>Long- Term Extension Study</i> übergehen): 8 Wochen Datenschnitt: 20.06.2024 (Finale Analysen für die RCP) 12.02.2025 (Finale Analysen für die OLP)	Studienzentren: 122 Standorte in 19 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Spanien, Südkorea, Schweiz, Tschechische Republik, USA und Vereinigtes Königreich) Zeitraum: Studienaufnahme (Erste schriftliche Einwilligung eingeholt): 30 Mai 2022 Studienende (Letzte Visite des letzten Patienten): Laufend	Primärer Wirksam- keitsendpunkt: <i>Das log-transformierte Verhältnis der FMU- uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline.</i> Sekundäre Wirksam- keitsendpunkte (Auswertung nach 26 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR ($\leq 15\%$ Reduktion) und $\geq 50\%$ Reduktion in der FMU-uPCR gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion in der FMU-uPCR gegenüber Baseline • Bei Patienten mit auswertbaren Nierenbiopsien: Veränderung

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera.>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p><i>gegenüber Baseline im Aktivitäts-Score des C3G-histologischen Index-Scores,</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Anteil der Patienten mit einer Abnahme der C3c-Färbung um mindestens 2 Größenordnungen gegenüber Baseline</i> • <i>Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline</i> • <i>Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24</i> • <i>Anteil der Patienten mit einer Serum-C3-Konzentration unterhalb der LLN zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN erreichen.</i> • <i>Anteil der Patienten mit Serumalbumin-</i>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera.>	<relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>		<gegebenenfalls Run- in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<p>werten unterhalb der LLN zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN erreichen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Veränderung des KDQOL-Fragebogens in Woche 26 • Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit
<p>a: Für die Nutzenbewertung ist aufgrund des zugelassenen AWG von Pegcetacoplan nur die Teilpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit C3G relevant.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pegcetacoplan	Placebo	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
VALIANT (APL2-C3G-310)	Subkutane Infusion. Die Behandlung erfolgt gewichtsabhängig: 1) Erwachsene und Jugendliche ≥ 50 kg: 1.080 mg (20 ml) s.c. zweimal wöchentlich 2) Jugendliche 35–< 50 kg: 648 mg (12 ml) s.c. bei der ersten Infusion, danach 810 mg (15 ml) s.c. pro Infusion 3) Jugendliche 30–< 35 kg: 540 mg (10 ml) s.c. bei den ersten beiden Infusionen, danach zweimal wöchentlich 648 mg (12 ml) s.c.	Äquivalent zum Prüfpräparat: Subkutane Infusion von entweder 10 ml, 12 ml, 15 ml oder 20 ml, zweimal wöchentlich	<u>Rescue-Therapie:</u> hochdosierte Kortikosteroide und/oder C5-Inhibitoren (im Falle eines Anstiegs des Serumkreatinins auf mindestens das Zweifache des Baseline-Werts, der nach Ansicht des Prüfarztes auf die zugrundeliegende C3G/IC-MPGN-Erkrankung zurückzuführen ist).
Quelle: [76] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, *Patienten mit C3G*

Studie VALIANT	Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45
Demographische Charakteristika		
Geschlecht n (%)		
männlich	22 (43,1)	19 (42,2)
weiblich	29 (56,9)	26 (57,8)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	29,3 (17,59)	24,0 (13,82)
Median (min-max)	20,0 (12,0; 62,0)	20,0 (12,0; 74,0)
Altersgruppe n (%)		
12–17 Jahre	21 (41,2)	17 (37,8)
≥ 18 Jahre	30 (58,8)	28 (62,2)
Abstammung n (%)		
kaukasisch	36 (70,6)	34 (75,6)
asiatisch	7 (13,7)	7 (15,6)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2,0)	0 (0,0)
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1 (2,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	6 (11,8)	4 (8,9)
Ethnizität n (%)		
hispanisch	12 (23,5)	7 (15,6)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	34 (66,7)	35 (77,8)
nicht berichtet	4 (7,8)	1 (2,2)
unbekannt	1 (2,0)	2 (4,4)
Gewicht zu Baseline (kg)		
MW (SD)	63,3 (15,73)	63,9 (15,86)
Median (min-max)	62,3 (30,6; 99,9)	61,6 (33,9; 101,9)
Größe zu Baseline (cm)		
MW (SD)	165,2 (10,86)	169,0 (10,67)
Median (min-max)	163,1 (139,0; 187,8)	167,0 (148,0; 190,0)
BMI zu Baseline (kg/m²)		
MW (SD)	23,1 (5,33)	22,2 (4,59)
Median (min-max)	21,9 (14,6; 40,0)	21,2 (15,1; 36,5)

Studie VALIANT	Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45
Systolischer Blutdruck zu Baseline (mmHg)		
MW (SD)	121,6 (12,52)	123,2 (14,92)
Median (min-max)	124,0 (90,0; 147,0)	121,0 (94,0; 154,0)
Diastolischer Blutdruck zu Baseline (mmHg)		
MW (SD)	76,3 (12,12)	75,4 (12,02)
Median (min-max)	77,0 (44,0; 100,0)	77,0 (49,0; 95,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Diagnostizierte Erkrankung auf Basis der Screening-Biopsie n (%)		
C3G	51 (100,0)	45 (100,0)
C3GN	45 (88,2)	41 (91,1)
DDD	4 (7,8)	4 (8,9)
unbestimmt	2 (3,9)	0
pIC-MPGN	0	0
Potenzielle Risikofaktoren für C3G n (%)		
genetische Risikofaktoren	4 (7,8)	7 (15,6)
Autoantikörper	11 (21,6)	7 (15,6)
andere	7 (13,7)	4 (8,9)
Krankheitsmanifestationen n (%)		
Ödeme	34 (66,7)	24 (53,3)
Fatigue	13 (25,5)	6 (13,3)
Hämaturie	31 (60,8)	27 (60,0)
hoher Blutdruck	31 (60,8)	18 (40,0)
Hyperlipidämie	22 (43,1)	12 (26,7)
Nephrotisches Syndrom	26 (51,0)	17 (37,8)
Proteinurie	47 (92,2)	40 (88,9)
Verminderte GFR	18 (35,3)	10 (22,2)
Drusen n (%)		
ja	1 (2,0)	0 (0,0)
nein	26 (51,0)	22 (48,9)
unbekannt	24 (47,1)	23 (51,1)
Vorherige Nierentransplantationen n (%)		
ja	5 (9,8)	3 (6,7)
nein	46 (90,2)	42 (93,3)
Zeit seit letzter Nierentransplantation (Jahre)		
N	5	3

Studie VALIANT	Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45
MW (SD)	11,4 (6,70)	6,9 (7,35)
Median (min-max)	11,3 (3,8; 19,1)	4,0 (1,5; 15,3)
Anzahl Nierentransplantationen n (%)		
N	5	3
1	4 (80,0)	3 (100,0)
2	1 (20,0)	0 (0,0)
Vorherige Dialyse n (%)		
ja	4 (7,8)	2 (4,4)
nein	47 (92,2)	43 (95,6)
Baseline 24-Stunden-uPCR (mg/g)		
MW (SD)	3.718,8 (2.716,42)	2.907,9 (1.705,00)
Median (min-max)	2.934,0 (631,0; 14.380,0)	2.334,0 (730,0; 7.168,0)
Baseline dreifacher FMU-uPCR (mg/g)		
MW (SD)	2.879,5 (2.262,67)	2.249,0 (1.589,01)
Median (min-max)	2.126,8 (713,6; 11.111,3)	1.760,9 (783,4; 6.695,8)
eGFR zu Baseline (ml/min/1,73 m²)		
MW (SD)	77,8 (33,93)	90,7 (38,98)
Median (min-max)	76,0 (25,0; 161,0)	98,0 (24,0; 156,0)
Baseline des Serumkreatinins (mg/dl)		
MW (SD)	1,2 (0,58)	1,1 (0,69)
Median (min-max)	1,0 (0,5; 2,7)	0,8 (0,4; 3,0)
Baseline Serum-C3-Konzentration (mg/dl)		
MW (SD)	62,4 (46,78)	57,2 (34,80)
Median (min-max)	60,0 (10,0; 160,0)	60,0 (10,0; 130,0)
Baseline Serumalbumin (g/dl)		
MW (SD)	3,4 (0,60)	3,5 (0,69)
Median (min-max)	3,6 (1,8; 4,6)	3,6 (1,9; 4,8)
Baseline FACIT-Fatigue-Fragebogen		
N	45	42
MW (SD)	40,3 (9,80)	39,1 (11,56)
Median (min-max)	43,0 (10,0; 52,0)	44,0 (7,0; 52,0)
Baseline EQ-5D VAS		
N	42	39
MW (SD)	75,1 (19,77)	76,4 (16,69)
Median (min-max)	80,0 (20,0; 100,0)	78,0 (30,0; 100,0)

Studie VALIANT	Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45
Baseline WPAI-Fragebogen Frage 6		
N	44	40
MW (SD)	2,3 (2,88)	2,4 (3,04)
Median (min-max)	0,5 (0,0; 8,0)	1,0 (0,0; 9,0)
Baseline KDQOL-Fragebogen		
N	48	41
MW (SD)	79,8 (14,55)	81,9 (15,22)
Median (min-max)	82,6 (35,9; 100,0)	87,0 (31,5; 100,0)
Zeit seit Diagnose (Jahre)		
N	51	45
MW (SD)	3,6 (3,67)	3,8 (3,25)
Median (min-max)	3,1 (0,3; 18,4)	3,6 (0,0; 13,8)
Zeit seit dem letzten posttransplantären Rezidiv (Jahre)		
N	5	3
MW (SD)	1,5 (1,49)	1,7 (1,82)
Median (min-max)	0,5 (0,3; 3,6)	1,1 (0,3; 3,8)
Zeit von Nierentransplantation bis Rezidiv (Jahre)		
N	5	3
MW (SD)	9,9 (7,07)	5,2 (8,48)
Median (min-max)	10,8 (2,3; 18,7)	0,3 (0,2; 15,0)
Quelle: Zusatzanalysen [77]		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, *alle Patienten*

Studie VALIANT	Pegcetacoplan N = 63	Placebo N = 61
Demographische Charakteristika		
Geschlecht n (%)		
männlich	26 (41,3)	28 (45,9)
weiblich	37 (58,7)	33 (54,1)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	28,20 (17,08)	23,60 (14,26)

Studie VALIANT	Pegcetacoplan N = 63	Placebo N = 61
Median (min-max)	19,00 (12,00-62,00)	19,00 (12,00-74,00)
Altersgruppe n (%)		
12–17 Jahre	28 (44,4)	27 (44,3)
≥ 18 Jahre	35 (55,6)	34 (55,7)
Abstammung n (%)		
kaukasisch	45 (71,4)	46 (75,4)
asiatisch	9 (14,3)	9 (14,8)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (1,6)	0 (0,0)
amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1 (1,6)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	7 (11,1)	6 (9,8)
Ethnizität n (%)		
hispanisch	15 (23,8)	10 (16,4)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	41 (65,1)	47 (77,0)
nicht berichtet	6 (9,5)	2 (3,3)
unbekannt	1 (1,6)	2 (3,3)
Gewicht zu Baseline (kg)		
MW (SD)	62,7 (15,32)	63,5 (14,67)
Median (min-max)	62,2 (30,6; 99,9)	60,0 (33,9; 101,9)
Größe zu Baseline (cm)		
MW (SD)	164,7 (11,05)	168,6 (10,47)
Median (min-max)	163,1 (139,0; 187,8)	166,3 (148,0; 190,0)
BMI zu Baseline (kg/m²)		
MW (SD)	23,0 (5,16)	22,3 (4,56)
Median (min-max)	21,9 (14,6; 40,0)	21,2 (15,1; 36,5)
Systolischer Blutdruck zu Baseline (mmHg)		
MW (SD)	122,5 (12,16)	123,2 (13,90)
Median (min-max)	124,0 (90,0; 147,0)	124,0 (94,0; 154,0)
Diastolischer Blutdruck zu Baseline (mmHg)		
MW (SD)	76,5 (11,91)	76,6 (11,65)
Median (min-max)	77,0 (44,0; 100,0)	78,0 (49,0; 97,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Diagnostizierte Erkrankung auf Basis der Screening-Biopsie n (%)		

Studie VALIANT	Pegcetacoplan N = 63	Placebo N = 61
C3G	51 (81,0)	45 (73,8)
C3GN	45 (71,4)	41 (67,2)
DDD	4 (6,3)	4 (6,6)
unbestimmt	2 (3,2)	0 (0,0)
pIC-MPGN	12 (19,0)	16 (26,2)
Potenzielle Risikofaktoren für C3G/IC-MPGN n (%)		
genetische Risikofaktoren	4 (6,3)	10 (16,4)
Autoantikörper	12 (19,0)	9 (14,8)
andere	8 (12,7)	8 (13,1)
Krankheitsmanifestationen n (%)		
Ödeme	45 (71,4)	32 (52,5)
Fatigue	16 (25,4)	8 (13,1)
Hämaturie	37 (58,7)	39 (63,9)
hoher Blutdruck	35 (55,6)	29 (47,5)
Hyperlipidämie	24 (38,1)	19 (31,1)
Nephrotisches Syndrom	32 (50,8)	27 (44,3)
Proteinurie	58 (92,1)	55 (90,2)
Verminderte GFR	21 (33,3)	14 (23,0)
Drusen n (%)		
ja	1 (1,6)	0 (0,0)
nein	31 (49,2)	28 (45,9)
unbekannt	31 (49,2)	33 (54,1)
Vorherige Nierentransplantationen n (%)		
ja	5 (7,9)	4 (6,6)
nein	58 (92,1)	57 (93,4)
Zeit seit letzter Nierentransplantation (Jahre)		
N	5	4
MW (SD)	11,4 (6,70)	5,8 (6,39)
Median (min-max)	11,3 (3,8; 19,1)	3,3 (1,5; 15,3)
Anzahl Nierentransplantationen n (%)		
N	5	4
1	4 (80,0)	4 (100,0)
2	1 (20,0)	0 (0,0)
Vorherige Dialyse n (%)		
ja	4 (6,3)	3 (4,9)

Studie VALIANT	Pegcetacoplan N = 63	Placebo N = 61
nein	59 (93,7)	58 (95,1)
Baseline 24-Stunden-uPCR (mg/g)		
MW (SD)	3.954,7 (2.887,65)	3.290,1 (2.357,50)
Median (min-max)	3.151,0 (631,0-14.624,0)	2.450,0 (730,0-14.351,0)
Baseline dreifacher FMU-uPCR (mg/g)		
MW (SD)	3.116,2 (2.397,40)	2.540,7 (2.014,62)
Median (min-max)	2.389,2 (713,6; 11.418,0)	1.815,6 (783,4; 10.439,0)
eGFR zu Baseline (ml/min/1,73 m²)		
MW (SD)	78,5 (34,12)	87,2 (37,15)
Median (min-max)	78,0 (25,0-161,0)	91,0 (24,0-156,0)
Baseline des Serumkreatinins (mg/dl)		
MW (SD)	1,1 (0,57)	1,1 (0,65)
Median (min-max)	1,0 (0,5-2,7)	0,8 (0,4-3,0)
Baseline Serum-C3-Konzentration (mg/dl)		
MW (SD)	60,6 (45,73)	56,3 (35,55)
Median (min-max)	60,0 (10,0-160,0)	60,0 (10,0-130,0)
Baseline Serumalbumin (g/dl)		
MW (SD)	3,3 (0,61)	3,4 (0,70)
Median (min-max)	3,4 (1,8-4,6)	3,4 (1,9-4,8)
Baseline FACIT-Fatigue-Fragebogen		
N	54	58
MW (SD)	39,4 (10,13)	38,5 (10,43)
Median (min-max)	42,0 (10,0; 52,0)	41,5 (7,0; 52,0)
Baseline EQ-5D VAS		
N	50	55
MW (SD)	75,3 (18,72)	73,5 (19,10)
Median (min-max)	80,0 (20,0; 100,0)	75,0 (19,0; 100,0)
Baseline WPAI-Fragebogen Frage 6		
N	53	56
MW (SD)	2,5 (2,85)	2,4 (2,77)
Median (min-max)	2,0 (0,0; 8,0)	1,0 (0,0; 9,0)
Baseline KDQOL-Fragebogen		
N	57	57
MW (SD)	78,2 (14,64)	79,5 (14,57)
Median (min-max)	81,5 (35,9; 100,0)	82,6 (31,5; 100,0)

Studie VALIANT	Pegcetacoplan N = 63	Placebo N = 61
Zeit seit Diagnose (Jahre)		
N	63	61
MW (SD)	3,4 (3,39)	3,6 (3,10)
Median (min-max)	3,1 (0,3; 18,4)	3,3 (0,0; 13,8)
Zeit seit dem letzten posttransplantären Rezidiv (Jahre)		
N	5	4
MW (SD)	1,5 (1,49)	1,4 (1,64)
Median (min-max)	0,5 (0,3; 3,6)	0,7 (0,3; 3,8)
Zeit von Nierentransplantation bis Rezidiv (Jahre)		
N	5	4
MW (SD)	9,9 (7,07)	4,4 (7,08)
Median (min-max)	10,8 (2,3; 18,7)	1,3 (0,2; 15,0)
Quelle: Zusatzanalysen [77]		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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

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

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

VALIANT -Studie

Die Studie VALIANT (APL2-C3G-310) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Pegcetacoplan bei Patienten mit C3G oder pIC-MPGN. Das primäre Studienziel war der Vergleich der Wirksamkeit von zweimal wöchentlich s.c. verabreichtem Pegcetacoplan gegenüber Placebo bei Patienten mit C3G oder pIC-MPGN anhand der Verringerung der Proteinurie. Die sekundären Studienziele umfassten den Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die Studienarme Pegcetacoplan und Placebo mittels einer stratifizierten permutierten Blockrandomisierung mit einer Blockgröße von 4 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zentral. Es wurden bei der Randomisierung 2 Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt:

- Patienten mit einem posttransplantationsbedingten Rezidiv vs. nicht transplantierte Patienten
- Patienten mit Nierenbiopsie zu Baseline vs. Patienten ohne Nierenbiopsie zu Baseline

Studiendesign

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) (Abbildung 4-3). Die geplante Studiendauer für jeden Patienten betrug maximal 70 Wochen.

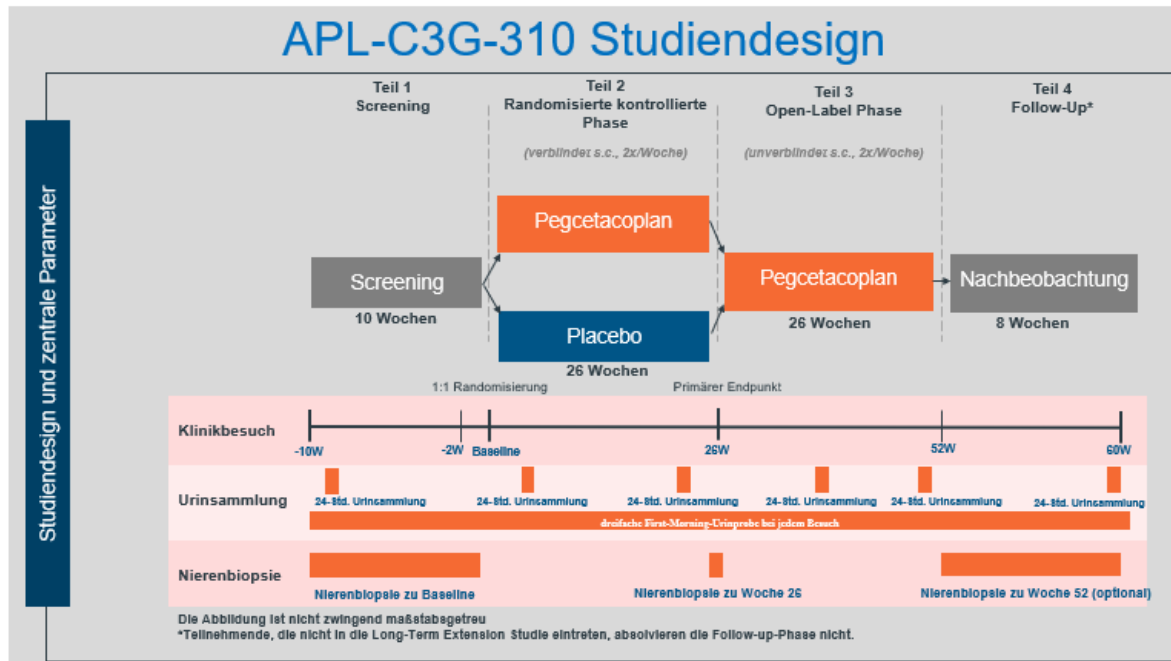


Abbildung 4-3: Studienschema der Studie VALIANT

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Datenschnitte

Für die Studie VALIANT wurden 2 Datenschnitte geplant und durchgeführt. Der erste Datenschnitt erfolgte am 20.06.2024 und stellt den finalen Datenschnitt der *RCP* der Studie (Teil 2) dar. Ein weiterer Datenschnitt wurde am 12.02.2025 im Rahmen der *OLP* (Teil 3) vorgenommen. Dieser zweite Datenschnitt stellt den finalen Datenschnitt für die offene Phase der Studie dar.

Die Analysen für die *RCP* der VALIANT-Studie wurden im finalen *Clinical Study Report* (CSR) zur Woche 26 auf Basis des Datenschnitts vom 20.06.2024 vorgestellt [76].

Da die Studie zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen war, kam es im weiteren Verlauf zu geringfügigen nachträglichen Datenanpassungen. So wurden beispielsweise einige Laborwerte ausgeschlossen, da sie außerhalb des zulässigen Zeitraums für eine stabile Probenlagerung lagen und daher als nicht zuverlässig eingestuft wurden. Verzögerte Dateneingaben sowie die verspätete Verfügbarkeit von Tagebuchdaten führten zu leichten Abweichungen in der Anzahl der in die PRO-Analyse einbezogenen Patienten in Woche 26. Auch bei der Erfassung der *UE* kam es zu kleineren Unterschieden, da trotz Datenbereinigung zum Datenbankschluss nachträgliche Bewertungen oder Änderungen durch Prüfärzten möglich waren. Alle Analysen zur *RCP* wurden auf Basis des aktualisierten Datenschnitts vom 12.02.2025 erneut durchgeführt und sind im CSR zur Woche 52 dokumentiert [78]. Dabei wurden auch die im Erratum zum Bericht der Woche 26 beschriebenen Korrekturen berücksichtigt. Die aktualisierten Ergebnisse bestätigten die zuvor berichteten Resultate und

zeigten keine relevanten Auswirkungen auf die Wirksamkeit oder das Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan.

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, dem Datenschnitt vom 12.02.2025, durchgeführt. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wurde daher auf Basis dieses letzten Datenschnitts abgeleitet.

Studienpopulation

Patienten mit C3G

In diesem Dossier ist aufgrund des zugelassenen AWG von Pegcetacoplan ausschließlich die Teilpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren und Erwachsenen mit C3G für die Nutzenbewertung relevant. Die Patientencharakteristika werden daher gezielt für diese Teilpopulation beschrieben.

In die Studie VALIANT wurden 96 Patienten (erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit C3G eingeschlossen, davon 51 im Pegcetacoplan-Arm und 45 im Placebo-Arm. Insgesamt waren die demografischen Patientencharakteristika beider Gruppen vergleichbar (Tabelle 4-14).

Das Alter lag in beiden Behandlungsarmen im Median bei 20 Jahren. In beiden Behandlungsarmen war die Verteilung an weiblichen und männlichen Patienten ausgeglichen. Die Mehrheit der Patienten war kaukasisch (72,9 %), gefolgt von Patienten asiatischer Herkunft (14,6 %), anderer Herkunft (10,4 %), afroamerikanischer Herkunft (1,0 %) und amerikanischen Indianern oder Ureinwohnern Alaskas (1,0 %). Der mediane BMI lag bei 21,9 bzw. 21,2 (Tabelle 4-14).

Die Anamnesemerkmale waren in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Datenerfassung der Anamnese zeigte, dass Patienten im Placebo-Arm häufiger genetische Risikofaktoren für C3G aufwiesen (15,6 %) als Patienten im Pegcetacoplan-Arm (7,8 %). Da Gentests für diese Studie nicht verpflichtend waren, könnte dieser numerische Unterschied darauf zurückzuführen sein, dass nicht alle Patienten einem Gentest unterzogen wurden.

Der mediane Baseline-Wert der 24-Stunden-uPCR war im Pegcetacoplan-Arm etwas höher als im Placebo-Arm (Pegcetacoplan: 2.934,0 mg/g (Spannweite: 631,0; 14.380,0) vs. Placebo: 2.334,0 mg/g (Spannweite: 730,0; 7.168,0)). Der mediane Baseline-Wert der dreifachen FMU-uPCR lag im Pegcetacoplan-Arm bei 2.126,8 mg/g (Spannweite: 713,6; 11.111,3) und im Placebo-Arm bei 1.760,9 mg/g (Spannweite: 783,4; 6.695,8). Die mediane *eGFR* zu Studienbeginn war im Pegcetacoplan-Arm etwas niedriger (76,0 ml/min/1,73 m² (Spannweite: 25,0; 161,0)) als im Placebo-Arm (98,0 ml/min/1,73 m² (Spannweite: 24,0; 156,0)). Die mediane Zeit seit Diagnose war in den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (Pegcetacoplan: (3,1 Jahre (Spannweite: 0,3; 18,4) vs. Placebo: 3,6 Jahre (Spannweite: 0,0; 13,8) Jahre). Die

minimalen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den Baseline-Merkmalen sind nicht aussagekräftig genug, um Auswirkungen auf die Studienergebnisse zu haben.

Die PRO-Werte zu Baseline waren zwischen den Studienarmen ebenfalls ausgeglichen: Die Unterschiede der medianen Baseline-Werte zwischen den beiden Studienarmen lagen bei allen PRO bei weniger als 5 % der jeweiligen Gesamtskala. Die Werte zeigen auch, dass die C3G-Patienten insgesamt eine geringe Symptomlast aufwiesen.

Der *FACIT-Fatigue-Score* reichte von 0–52, wobei höhere Werte eine geringere Fatigue anzeigen. In der Literatur wird ein Wert nahe am Maximum (z. B. > 40) häufig als Hinweis auf geringe Fatigue gewertet, wobei die genaue Schwelle je nach Erkrankung und Population variieren kann [79–82]. Die C3G-Patienten lagen zu Baseline im Pegcetacoplan-Arm mit einem Median von 43,0 Punkten (Spannweite: 10,0; 52,0) bei über 80 % des maximalen *Scores* und damit im Bereich geringer Symptomlast. Eine Verbesserung um 15 % des *Scores* (ca. 7,8 Punkte) entspricht nahezu dem maximalen Wert und ist in einer Population mit bereits geringer Fatigue nur schwer realistisch zu erreichen.

Im *EQ-5D VAS*, der den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, reicht die Skala von 0–100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand anzeigen. Bei den C3G-Patienten wurde zu Baseline im Pegcetacoplan-Arm ein Median von 80 Punkten (Spannweite: 20; 100,0) erreicht, was über 80 % des maximalen *Scores* entspricht und für eine gute subjektive Gesundheit spricht. In der Literatur werden Werte über 75 als Hinweis auf einen guten Gesundheitszustand gewertet, insbesondere bei chronischen Erkrankungen, bei denen ein Wert von 100 praktisch ausgeschlossen ist [83]. Eine Verbesserung um 15 % der Gesamtskala entspricht 15 Punkten. Damit würde der Medianwert von 80 auf 95 steigen, was sehr nahe am maximalen Wert liegt und bei chronischen Erkrankungen schwer zu erreichen ist.

Frage 6 des WPAI-Fragebogens zur Aktivitätsbeeinträchtigung lag zu Baseline im Pegcetacoplan-Arm mit einem Median von 0,5 (Spannweite: 0,0; 8,0) im unteren Bereich der Skala (0–10), wobei niedrigere Werte eine geringere Einschränkung im Alltag anzeigen. Der Medianwert entspricht damit etwa 95 % des maximalen *Scores*, was auf eine sehr geringe Einschränkung hinweist. Eine Verbesserung um 15 % der Gesamtskala entspräche 1,5 Punkten. Da viele Patienten bereits sehr niedrige Werte aufweisen, wäre eine solche Verbesserung für die meisten gar nicht möglich. Dies zeigt, dass die Einschränkung im Alltag bei den Patienten bereits zu Studienbeginn sehr gering war.

Die krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß *KDQOL-Fragebogen* war zu Baseline im Pegcetacoplan-Arm mit einem Median von 82,6 Punkten (Spannweite: 35,9; 100,0) ebenfalls hoch, was auf eine hohe Lebensqualität der Patienten zum Studienbeginn schließen lässt. Die Skala reicht von 0 bis 100, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Eine Verbesserung um 15 % der Gesamtskala entspricht 15 Punkten und würde den Medianwert von 81,5 auf 96,5 steigern – ein Wert, der sehr nahe am maximalen *Score* liegt und bei chronischen Erkrankungen schwer zu erreichen ist.

Gesamtpopulation

In die Studie VALIANT wurden 124 Patienten (Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit C3G oder pIC-MPGN eingeschlossen, davon 63 im Pegcetacoplan-Arm und 61 im Placebo-Arm. Insgesamt waren die demografischen Patientencharakteristika beider Gruppen vergleichbar (Tabelle 4-15).

Das Alter lag in beiden Behandlungsarmen im Median bei 19 Jahren. In beiden Behandlungsarmen war die Verteilung an weiblichen und männlichen Patienten ausgeglichen. Die Mehrheit der Patienten war kaukasisch (73,4 %), gefolgt von Patienten asiatischer Herkunft (14,5 %), anderer Herkunft (10,5 %), afroamerikanischer Herkunft (0,8 %) und amerikanischen Indianern oder Ureinwohnern Alaskas (0,8 %) (Tabelle 4-15).

Die Datenerfassung der Anamnese zeigte, dass Patienten im Placebo-Arm häufiger genetische Risikofaktoren für C3G/IC-MPGN aufwiesen (16,4 %) als Patienten im Pegcetacoplan-Arm (6,3 %). Da Gentests für diese Studie nicht verpflichtend waren, könnte dieser numerische Unterschied darauf zurückzuführen sein, dass nicht alle Patienten einem Gentest unterzogen wurden.

Der mediane Baseline-Wert der 24-Stunden-uPCR war im Pegcetacoplan-Arm etwas höher als im Placebo-Arm (Pegcetacoplan: 3.151,0 mg/g (Spannweite: 631,0; 14.624,0) vs. Placebo: 2.450,0 mg/g (Spannweite: 730,0; 14.351,0)). Der mediane Baseline-Wert der dreifachen FMU-uPCR lag im Pegcetacoplan-Arm bei 2.389,2 mg/g (Spannweite: 713,6; 11.418,0) und im Placebo-Arm bei 1.815,6 mg/g (Spannweite: 783,4; 10.439,0). Die mediane *eGFR* zu Studienbeginn war im Pegcetacoplan-Arm etwas niedriger (78,0 ml/min/1,73 m² (Spannweite: 25,0; 161,0)) als im Placebo-Arm (91,00 ml/min/1,73 m² (Spannweite: 24,0; 156,0)). Die mediane Zeit seit Diagnose war in den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (Pegcetacoplan: 3,1 Jahre (Spannweite: 0,3; 18,4) vs. Placebo: 3,3 Jahre (Spannweite: 0,0; 13,8) Jahre). Die minimalen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den Baseline-Merkmalen sind nicht aussagekräftig genug, um Auswirkungen auf die Studienergebnisse zu haben.

Die PRO-Werte zu Baseline waren zwischen den Studienarmen ebenfalls ausgeglichen: Die Unterschiede der medianen Baseline-Werte zwischen den beiden Studienarmen lagen bei allen PRO bei weniger als 5 % der jeweiligen Gesamtskala. Die Werte zeigen auch, dass die Patienten insgesamt eine geringe Symptomlast aufwiesen.

Der *FACIT-Fatigue-Score* reichte von 0–52, wobei höhere Werte eine geringere Fatigue anzeigen. In der Literatur wird ein Wert nahe am Maximum (z. B. > 40) häufig als Hinweis auf geringe Fatigue gewertet, wobei die genaue Schwelle je nach Erkrankung und Population variieren kann [79–82]. Die Patienten lagen zu Baseline im Pegcetacoplan-Arm mit einem Median von 42,0 Punkten (Spannweite: 10,0; 52,0) bei etwa 83 % des maximalen *Scores* und damit im Bereich geringer Symptomlast. Eine Verbesserung um 15 % des *Scores* (ca. 7,8 Punkte) entspricht nahezu dem maximalen Wert und ist in einer Population mit bereits geringer Fatigue nur schwer realistisch zu erreichen.

Im *EQ-5D VAS*, der den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, reicht die Skala von 0–100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand anzeigen. Bei den Patienten wurde zu Baseline im Pegcetacoplan-Arm ein Median von 80 Punkten (Spannweite: 20; 100,0) erreicht, was über 80 % des maximalen *Scores* entspricht und für eine gute subjektive Gesundheit spricht. In der Literatur werden Werte über 75 als Hinweis auf einen guten Gesundheitszustand gewertet, insbesondere bei chronischen Erkrankungen, bei denen ein Wert von 100 praktisch ausgeschlossen ist [83]. Eine Verbesserung um 15 % der Gesamtskala entspricht 15 Punkten. Damit würde der Medianwert von 80 auf 95 steigen, was sehr nahe am maximalen Wert liegt und bei chronischen Erkrankungen schwer zu erreichen ist.

Frage 6 des WPAI-Fragebogens zur Aktivitätsbeeinträchtigung lag zu Baseline im Pegcetacoplan-Arm mit einem Median von 2,0 (Spannweite: 0,0; 8,0) im unteren Bereich der Skala (0–10), wobei niedrigere Werte eine geringere Einschränkung im Alltag anzeigen. Der Medianwert entspricht damit etwa 80 % des maximalen *Scores*, was auf eine sehr geringe Einschränkung hinweist. Eine Verbesserung um 15 % der Gesamtskala entspräche 1,5 Punkten. Da viele Patienten bereits sehr niedrige Werte aufweisen, wäre eine solche Verbesserung für die meisten gar nicht möglich. Dies zeigt, dass die Einschränkung im Alltag bei den Patienten bereits zu Studienbeginn sehr gering war.

Die krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß *KDQOL-Fragebogen* war zu Baseline im Pegcetacoplan-Arm mit einem Median von 81,5 Punkten (Spannweite: 35,9; 100,0) ebenfalls hoch, was auf eine gute Lebensqualität der Patienten zum Studienbeginn schließen lässt. Die Skala reicht von 0–100, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Eine Verbesserung um 15 % der Gesamtskala entspricht 15 Punkten und würde den Medianwert von 81,5 auf 96,5 steigern – ein Wert, der sehr nahe am maximalen *Score* liegt und bei chronischen Erkrankungen schwer zu erreichen ist.

Behandlungsdauern

In Tabelle 4-16 sind die Behandlungsdauern in beiden Armen sowie für die Patienten mit C3G und die Gesamtstudienpopulation dargestellt. Die Behandlungsdauern zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterscheiden sich nicht.

Tabelle 4-16: Behandlungsdauer der Studie VALIANT anhand der Safety-Population

Studie VALIANT	Pegcetacoplan	Placebo
Behandlungsdauer (Tage)		
Patienten mit C3G		
Anzahl	51	45
MW (SD)	182,5 (27,06)	176,3 (30,45)
Median (min-max)	183,0 (1,0; 207,0)	180,0 (60,0; 204,0)
Alle Patienten		
Anzahl	63	61
MW (SD)	182,1 (24,51)	176,10 (27,14)
Median (min-max)	180,00 (1,00-207,0)	180,00 (60,00-204,0)
Quelle: Zusatzanalysen [77]		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Folgetherapien

Insgesamt haben in der VALIANT-Studie 6 Patienten die Therapie mit Pegcetacoplan abgebrochen. Bei 3 dieser Patienten erfolgte der Abbruch aufgrund UE. Bei einem dieser 3 Patienten, der die Therapie wegen eines akuten Nierenversagens abgebrochen hatte, erfolgte im Anschluss eine medikamentöse Behandlung im Rahmen der Akuttherapie (z. B. Diuretika, Kortikosteroide, Phosphatbinder, Vitamin D-Analoga). Diese Maßnahmen dienen der Behandlung der Komplikation und stellen keine gezielte, systematische Folgetherapie der Grunderkrankung dar. Auch bei den beiden anderen Patienten mit UE stand die medikamentöse Behandlung im Zusammenhang mit akuten Komplikationen (z. B. Infektionen, COVID-19), nicht jedoch als gezielte nephrologische Folgetherapie. Die übrigen 3 Patienten beendeten die Therapie aufgrund von Schwangerschaft, Widerruf der Einwilligung oder *Non-Compliance*. Auch bei diesen Patienten wurden keine Folgetherapien dokumentiert. Insgesamt wurden somit keine spezifischen, systematischen Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation beobachtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Untersuchungen von Caravaca-Fontán et al. 2025 [14] sowie Masoud et al 2024 [10] stellen derzeit die umfassendsten und qualitativ hochwertigsten Datenquellen zur Charakterisierung von Patienten mit C3G in Europa dar. Beide Studien untersuchen populationsbasierte Kohorten mit C3G und pIC-MPGN und liefern wertvolle Erkenntnisse zur Krankheitsprogression, insbesondere im Hinblick auf *Proteinurie* und den *eGFR*-Verlauf.

Die Untersuchung von Caravaca-Fontán et al. 2025 [14] wurde im Rahmen der C3G-Studiengruppe der *Glomerular Diseases Working Group of the Spanish Society of Nephrology* (GLOSEN) in 36 spanischen nephrologischen Zentren durchgeführt, basierte auf retrospektiv erhobenen klinischen Daten und bietet detaillierte Einblicke in Therapieansätze und histologische Subtypen. Masoud et al 2024 [10] nutzen hingegen retrospektiv und prospektiv

erhobene Registerdaten des *National Registry of Rare Kidney Diseases* (RaDaR) aus über 100 *National Health Service* (NHS)-Zentren im Vereinigten Königreich. Damit ist die Untersuchung methodisch besonders robust. Sie basiert außerdem auf automatisierten Labor- und Klinikdaten, ist national organisiert und spiegelt die Versorgungsrealität eines hochentwickelten Gesundheitssystems wider. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten zwischen dem britischen und dem deutschen Gesundheitssystem sind die Untersuchungen nach Masoud et al. [10] als methodisch näher am deutschen Versorgungskontext einzustufen als die von Caravaca-Fontán et al [14].

Bei der Untersuchung von Masoud et al 2024 [10] lag das mediane Alter der C3G-Patienten bei 17 Jahren, 43 % waren weiblich, die mediane eGFR betrug 82 ml/min/1,73 m² und die mediane Proteinurie bei Diagnose lag bei 3,6 g/g. In der VALIANT-Studie lag das mediane Alter bei 20 Jahren, der Frauenanteil betrug 57 %, die mediane eGFR lag je nach Studienarm zwischen 76 und 98 ml/min/1,73 m² und die mediane Proteinurie zwischen 2,3 und 2,9 g/g. Zudem wurden 74,5 % der Studienzentren in westlichen Ländern betrieben, darunter Deutschland, und 72,9 % der Patienten waren kaukasischer Abstammung – ein Anteil, der mit den Ergebnissen von Masoud et al. [10] (89 %) vergleichbar ist.

Vor diesem Hintergrund lässt sich schlussfolgern, dass die Ergebnisse der VALIANT-Studie die Versorgungssituation von C3G-Patienten im deutschen Kontext sehr gut abbilden und somit eine hohe externe Validität für Deutschland besitzen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist als hoch einzuschätzen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VALIANT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie VALIANT (Phase-III-Studie) handelt es sich um eine 26-wöchige, multizentrische, randomisierte (1:1), doppelblinde und placebokontrollierte RCT.

Die Randomisierung wurde zentral über ein unabhängiges System durchgeführt und basierte auf einer stratifizierten, permutierten Blockrandomisierung mit einer Blockgröße von 4. Dieses Verfahren gewährleistet sowohl die adäquate Generierung einer zufälligen Zuteilungssequenz als auch eine verdeckte Gruppenzuteilung, da die Behandlungszuweisung erst nach Einschluss des Patienten und ohne Einflussnahme durch das Studienpersonal erfolgte.

Die Datenerhebung erfolgte standardisiert mit einem elektronischen Prüfbogen (*Electronic Case Report Form, eCRF*) und unter Einhaltung geltender Qualitätsmaßgaben. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt und es sind nach Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorhanden.

Das Verzerrungspotenzial der VALIANT-Studie ist als gering einzuschätzen, sodass sie geeignet ist, Ergebnisse mit hoher Aussagekraft und Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität						Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	Veränderung der Nierenfunktion (Proteinurie/FMU-uPCR, eGFR,)	Krankheitsaktivität basierend auf systemischen und lokalen Inflammationsmarkern (Serum-C3 und C3c-Färbung in der Niere)	Erschöpfung (FACT-Fatigue-Fragebogen)	Krankheitsschwere (PGIC-Fragebogen)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
VALIANT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	UE
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

In diesem Dossier wurden entsprechend dem zu bewertenden AWG im vorliegenden Modul 4 C die Analysen auf die Teilpopulation der Patienten mit C3G durchgeführt. Ergänzend und zur Prüfung der Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse in der Teilpopulation wurde eine Sensitivitätsanalyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Zusätzlich erfolgte in der Gesamtpopulation ein Interaktionstest nach Krankheitstyp, um zu untersuchen, ob die Indikation als Effektmodifikator wirkt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben

dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvsiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

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

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen

die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Die Erhebung der Mortalität in der VALIANT-Studie erfolgte im Rahmen der *UE, die zum Tod führten* und wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt. Es trat im Placebo-Arm kein Todesfall auf. In der Behandlungsgruppe, die Pegcetacoplan erhielt, verstarb ein Patient infolge einer COVID-19-Pneumonie.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Veränderung der Nierenfunktion – RCT

4.3.1.3.1.2.1.1 Proteinurie/FMU-uPCR

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-19: Operationalisierung der *Proteinurie/FMU-uPCR*

Studie	Operationalisierung
VALIANT	<p>Definition:</p> <p>Die <i>Proteinurie</i> bezeichnet die pathologische Ausscheidung von Protein im Urin und stellt einen sensitiven Marker für strukturelle Schäden an der glomerulären Filterbarriere der Niere dar. Zur quantitativen Erfassung der <i>Proteinurie</i> gilt die Messung der täglichen Proteinausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin als Goldstandard. In der klinischen Praxis wird jedoch häufig die <i>uPCR</i> im Spontanurin oder FMU verwendet. Dieser Quotient stellt eine praktikable und valide Näherung dar, da er die Proteinmenge im Verhältnis zur Kreatininkonzentration im Urin setzt und somit Schwankungen der Urinkonzentration berücksichtigt.</p> <p>Datenerhebung:</p> <p>Die 24-Stunden-Urin-Sammlungen wurden zu vordefinierten Zeitpunkten durchgeführt: beim Screening (zwischen Woche –8 und Woche –4, vor der Nierenbiopsie) sowie zu Woche 12 und 24 (vor der Biopsie in Woche 26). Die Sammlungen erfolgten durch die Patienten zu Hause und die Proben mussten innerhalb von 1 Woche vor bis 1 Woche nach der jeweils geplanten Visite gesammelt werden, mit Ausnahme der Woche-24-Probe, die frühestens ab Woche 24 entnommen werden durfte.</p> <p>FMU wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gesammelt. Die dreifachen Proben sollten innerhalb 1 Woche vor oder nach der jeweiligen Visite in den Studienwochen 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24 und 26 erfolgen (in Woche 24–26 innerhalb von 3 Tagen vor oder nach der Visite). Neben den planmäßigen Probenentnahmen vor den Studienvisiten wurde in Woche 25 eine zusätzliche dreifache FMU-Probe entnommen.</p>

Eine Spontanurinprobe wurde bei jeder Visite in den Studienwochen 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24 und 26 entnommen.

Datenanalyse:

Als maßgebliche Analysen wurden 3 Endpunkte dargestellt.

Folgende Endpunkte wurden mittels Responder-Analysen untersucht:

- Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit FMU-uPCR $< 0,88$ g/g in Woche 26
- Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24

Der Behandlungseffekt (OR, RR, RD sowie zugehöriges 95 %-KI und p-Wert) wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Der p-Wert wurde auf Basis eines Wald-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn) sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts als Kovariaten.

Mittels einer stetigen Analyse wurde der Endpunkt

- Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline

untersucht.

Der Behandlungseffekt (mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert der FMU-uPCR sowie zugehöriges 95 %-KI) wurde mithilfe eines MMRM geschätzt. Zur Berechnung des p-Wertes wurde ein t-Test mit robusten SE auf Basis der empirischen Sandwich-Kovarianzmatrix verwendet, um eine verlässliche Inferenz auch bei möglicher Fehlspezifikation der Varianzstruktur zu gewährleisten. Diese Methode ist insbesondere bei kleineren Stichprobengrößen geeignet, da sie die Unsicherheit in der Schätzung der Varianzstruktur berücksichtigt und so zu stabileren Ergebnissen führt. Eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g wurde ebenfalls berichtet.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn), den Baseline-Wert des Endpunkts, den Auswertungszeitpunkt (Visite) sowie die Interaktion zwischen Visite und Behandlung als Kovariaten. Bei dem primären Studienendpunkt wurde das Modell gemäß dem SAP zusätzlich um die Variable Verwendung von Immunsuppressiva zu Baseline adjustiert.

Analysepopulation und relevante Datenschnitte:

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit C3G, die alle randomisierten Patienten mit C3G einschloss. Der Datenschnitt vom 12. Februar 2025 wurde herangezogen.

Sensitivitätsanalysen:

Es wurde für alle 3 Endpunkte Proteinurie/FMU-uPCR eine Analyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Für eine ausführliche Begründung der Sensitivitätsanalyse siehe Abschnitt 4.2.5.4. Bei den Analysen in der Gesamtpopulation wurde der Krankheitstyp ebenfalls als Kovariate im Modell berücksichtigt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Proteinurie/FMU-uPCR* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALIANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Proteinurie/FMU-uPCR* hin:

- Die Urinproben wurden gemäß einem im Studienprotokoll definierten, einheitlichen Verfahren erhoben und in einem zentralen Labor analysiert, um methodenbedingte Variabilität zu minimieren und eine konsistente Auswertung der Laborparameter sicherzustellen.
- Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- Die Analyse wurde in einer Teilpopulation von Patienten mit C3G durchgeführt, entsprechend dem zu bewertenden AWG im vorliegenden Modul 4 C. Innerhalb dieser Teilpopulation wurde das Prinzip der ITT gewahrt, indem alle eingeschlossenen Patienten entsprechend der ursprünglichen Randomisierung analysiert wurden, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung oder Therapieadhärenz.
- Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation von Patienten mit C3G wurde eine ITT-Sensitivitätsanalyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein Interaktionstest nach Indikation, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse abzusichern.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Proteinurie/FMU-uPCR* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Proteinurie, bestimmt anhand der uPCR aus dem FMU

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	32/51 (62,8)	3/45 (6,7)	9,50 [3,12; 28,96]	25,10 [6,65; 94,80]	0,56 [0,36; 0,77]	< 0,0001
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 2 (3,9 %) im Pegcetacoplan-Arm und 4 (8,9 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. Quelle: Tabelle 14.1.16.3.5 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 62,8 % der Patienten eine ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR gegenüber Baseline auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 6,7 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 9,50 [3,12; 28,96], $p < 0,0001$) (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit FMU-uPCR < 0,88 g/g in Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit FMU-uPCR < 0,88 g/g in Woche 26						
Woche 26	24/51 (47,1)	6/45 (13,3)	3,66 [1,68; 7,97]	11,38 [3,41; 37,94]	0,36 [0,14; 0,58]	0,0011
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten beträgt 2 (3,9 %) im Pegcetacoplan-Arm und 4 (8,9 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population Quelle: Tabelle 14.1.16.3.5 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 47,1 % der Patienten eine FMU-uPCR < 0,88 g/g auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 13,3 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 3,66 [1,68; 7,97], p = 0,0011, siehe Tabelle 4-22).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, *Patienten mit C3G*

Zeitpunkt	Pegcetacoplan				Placebo				Pegcetacoplan vs. Placebo	
	n ^a	MW (SD) Auswertepunkt ^a	N k (%) ^b	LS-MW (SE) Geom. MW ^c [95 %-KI] ^b	n ^a	MW (SD) Auswertepunkt ^a	N k (%) ^b	LS-MW (SE) Geom MW ^c [95 %-KI] ^b	LS-MW Differenz [95 %-KI] Geom. MW ^c Ratio. [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %-KI] ^d
Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline										
Baseline	51	7,74 (0,66)	-	-	45	7,52 (0,60)	-	-	-	-
Woche 26	47	6,73 (1,19)	51 4 (7,8)	-1,00 (0,13) 0,37 [0,28; 0,48]	41	7,44 (0,71)	45 4 (8,9)	0,04 (0,08) 1,04 [0,89; 1,21]	-1,04 [-1,34; -0,73] 0,35 [0,26; 0,48] <0,0001	-1,36 [-1,80; -0,91]

a: n und MW (SD) basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases). MW und SD beziehen sich auf die log-transformierten FMU-uPCR-Werte, wobei die Originalwerte in mg/g angegeben wurden.
 b: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMRM-Modell auf Basis der log-transformierten Daten mit MI geschätzt. Die geometrischen Mittelwerte stellen Ratios auf der Originalskala dar (d. h. das Verhältnis der Werte zu Woche 26 gegenüber Baseline, beide in mg/g).
 c: Geometrische MW und deren Ratios wurden durch Exponentiation der LS-MW und deren Differenzen geschätzt. Bei der geometrischen MW-Ratio handelt es sich um das Ratenverhältnis der Ratios pro Behandlungsarm.
 d: Hedges' g
 Quelle: Tabelle 14.1.14.4.10 [76], Zusatzanalysen [77]
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Methodologische Erläuterung

FMU-uPCR-Werte sind, wie viele Laborwerte, rechtsschief verteilt. Daher erfolgte die Analyse der mittleren Veränderung in der *FMU-uPCR* zu Woche 26 gegenüber Baseline mittels MMRM auf Basis der log-transformierten *FMU-uPCR*-Werte. Die Log-Transformation führt zu einer annähernden Normalverteilung und stabilisiert die Varianz, was eine Voraussetzung für die Anwendung des MMRM-Modells ist. Die *FMU-uPCR*-Werte wurden als mg/g angegeben, da sie typischerweise im Bereich von hunderten bis tausenden mg/g liegen. Die Berechnung des natürlichen Logarithmus auf Basis von mg/g vermeidet negative Werte und erleichtert die Modellierung. Die im MMRM-Modell berechneten Mittelwerte beziehen sich nach Rücktransformation auf das geometrische und nicht auf das arithmetische Mittel der Originaldaten. Das liegt daran, dass der exponenzierte Mittelwert der Logarithmen aller Einzelwerte das geometrische Mittel ergibt:

$$\text{Geometrisches Mittel} = \left(\prod_{i=1}^n x_i \right)^{1/n} = \exp \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \ln(x_i) \right)$$

Das geometrische Mittel liegt bei rechtsschiefen Verteilungen näher am Median und ist repräsentativer für die typische Ausprägung als das arithmetische Mittel, das durch Ausreißer nach oben verzerrt werden kann. Aufgrund der Log-Transformation der Ausgangswerte unterscheidet sich die Interpretation der Ergebnisse der MMRM-Analyse von derjenigen bei einer MMRM auf Basis untransformierter Daten. Sie werden als Ratios (Verhältnisse) auf der Originalskala angegeben und stellen relative Veränderungen dar. Eine Ratio < 1 in den einzelnen Studienarmen bedeutet eine durchschnittliche Abnahme, eine Ratio > 1 eine Zunahme der *FMU-uPCR* gegenüber Baseline. Beim Vergleich der Studienarme handelt es sich um das Verhältnis dieser Werte in beiden Armen. Ein Wert < 1 zeigt, dass die Reduktion der *FMU-uPCR* unter Pegcetacoplan im Mittel stärker ausfällt als unter Placebo.

Interpretation der Ergebnisse

Der geometrische Mittelwert der gemessenen *FMU-uPCR* zu Baseline betrug im Pegcetacoplan-Arm 2,30 g/g ($e^{7,74}/1000$) und im Placebo-Arm 1,84 g/g. Diese Werte liegen erwartungsgemäß näher am Median als am arithmetischen Mittelwert (siehe Tabelle 4-14).

Der geometrische Mittelwert des Ratios der *FMU-uPCR* in Woche 26 gegenüber Baseline betrug 0,37 (95 %-KI: [0,28; 0,48]) für den Pegcetacoplan-Arm. Dies entspricht nach 26 Wochen Behandlung einer Reduktion der Proteinurie um 63 % gegenüber Baseline. Die Patienten erreichen somit im Mittel einen *FMU-uPCR*-Wert von 0,85 g/g.

Im Placebo-Arm lag das Ratio bei 1,04 (95 %-KI: [0,89; 1,21]), was keine Verbesserung der Proteinurie nach 26 Wochen gegenüber Baseline bedeutet.

Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Pegcetacoplan (geometrisches Mittelwert-Ratio: 0,35 [0,26; 0,48]; $p < 0,0001$; Hedges' g : -1,36 [-1,80; -0,91]; siehe Tabelle 4-23). Die Reduktion der *FMU-uPCR* unter Pegcetacoplan ist

damit 65 % größer als unter Placebo. Der beobachtete Behandlungsunterschied in Woche 26 ist als klinisch relevant einzustufen, da das gesamte 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 liegt.

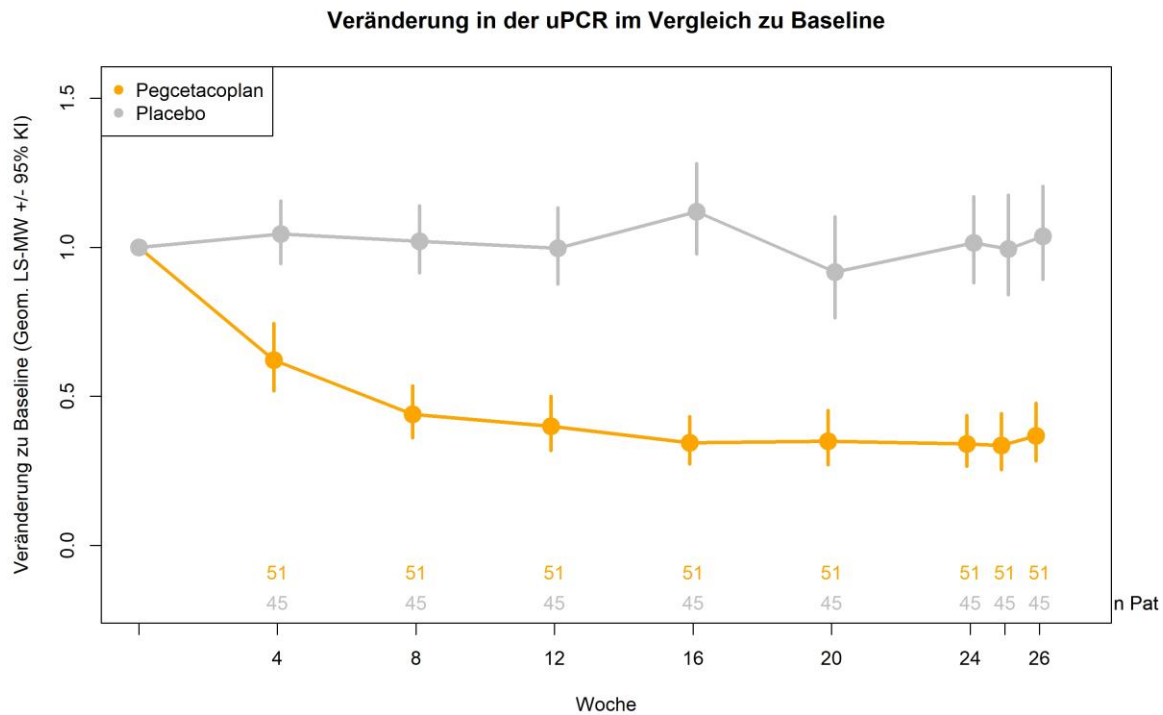


Abbildung 4-4: Verlaufskurve für die *mittlere Veränderung in der FMU-uPCR von Baseline bis Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Verlaufsdarstellungen der *mittleren Veränderungen in der FMU-uPCR gegenüber Baseline* zeigten ein über den Studienverlauf hinweg konsistent höheres Ansprechen unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Placebo (Abbildung 4-4).

Analyse in der Gesamtpopulation

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	38/63 (60,3)	3/61 (4,9)	11,72 [3,81; 36,04]	30,93 [8,40; 113,90]	0,53 [0,29; 0,76]	< 0,0001
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 3 (4,8 %) im Pegcetacoplan-Arm und 5 (8,2 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population Quelle: Tabelle 14.1.16.1.1 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 60,3 % der Patienten eine ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR gegenüber Baseline auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 4,9 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 11,72 [3,81; 36,04], $p < 0,0001$) (Tabelle 4-24).

Ein Interaktionstest nach Krankheitstyp wurde durchgeführt (siehe Anhang 4-G). Aufgrund der Datenverteilung konnte jedoch kein p-Wert berechnet werden, da die zugrundeliegende Modellstruktur nicht stabil war. Konkret war die negative Hesse-Matrix nicht positiv definit, ein Problem, das typischerweise bei kleinen Subgruppen oder extremen Verteilungen auftritt. Im vorliegenden Fall konnte das Modell nicht konvergieren, da in der pIC-MPGN-Subgruppe unter Placebo kein einziges Ereignis beobachtet wurde.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt *"Anteil der Patienten mit FMU-uPCR < 0,88 g/g in Woche 26"* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	29/63 (46,0)	7/61 (11,5)	4,14 [1,99; 8,61]	12,08 [4,08; 35,79]	0,36 [0,14; 0,59]	0,0001
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten beträgt 3 (4,8 %) im Pegcetacoplan-Arm und 5 (8,2 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population Quelle: Tabelle 14.1.16.3.5 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 46,0 % der Patienten eine *FMU-uPCR* < 0,88 g/g auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 11,5%. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 4,14 [1,99; 8,61], p = 0,0001, siehe Tabelle 4-25).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) ergab einen p-Wert von 0,5401 und weist damit keinen statistisch signifikanten Hinweis einer Effektmodifikation auf.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan				Placebo				Pegcetacoplan vs. Placebo	
	n ^a	MW (SD) Auswertepunkt ^a	N k (%) ^b	LS-MW (SE) Geom. MW ^c [95 %-KI] ^b	n ^a	MW (SD) Auswertepunkt ^a	N k (%) ^b	LS-MW (SE) Geom MW ^c [95 %-KI] ^b	LS-MW Differenz [95 %-KI] Geom. MW ^c . Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %-KI] ^d
Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline										
Baseline	63	7,81 (0,67)	-	-	61	7,61 (0,65)	-	-	-	-
Woche 26	58	6,74 (1,26)	63 5 (7,9)	-1,08 (0,14) 0,34 [0,26; 0,44]	56	7,53 (0,78)	61 5 (8,2)	0,02 (0,07) 1,02 [0,89; 1,17]	-1,10 [-1,40; -0,80] 0,33 [0,25; 0,45] <0,0001	-1,28 [-1,66; -0,89]

a: n und MW (SD) basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases). MW und SD beziehen sich auf die log-transformierten FMU-uPCR-Werte, wobei die Originalwerte in mg/g angegeben wurden.

b: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMRM-Modell auf Basis der log-transformierten Daten mit MI geschätzt. Die geometrischen Mittelwerte stellen Ratios auf der Originalskala dar (d. h. das Verhältnis der Werte zu Woche 26 gegenüber Baseline, beide in mg/g).

c: Geometrische MW und deren Ratios wurden durch Exponentiation der LS-MW und deren Differenzen geschätzt. Bei der geometrischen MW-Ratio handelt es sich um das Ratenverhältnis der Ratios pro Behandlungsarm.

d: Hedges' g

Quelle: Tabelle 14.1.14.4.10 [76] und Zusatzanalyse [77]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der geometrische Mittelwert der gemessenen *FMU-uPCR* zu Baseline betrug im Pegcetacoplan-Arm 2,47 g/g ($e^{7,81}/1000$) und im Placebo-Arm 2,02 g/g. Diese Werte liegen erwartungsgemäß näher am Median als am arithmetischen Mittelwert (siehe Tabelle 4-15).

Der geometrische Mittelwert des Ratios der *FMU-uPCR* in Woche 26 gegenüber Baseline betrug 0,34 (95 %-KI: [0,26; 0,44]) für den Pegcetacoplan-Arm. Dies entspricht nach 26 Wochen Behandlung einer Reduktion der Proteinurie um 66 % gegenüber Baseline. Die Patienten erreichen somit im Mittel einen *FMU-uPCR*-Wert von 0,84 g/g.

Im Placebo-Arm lag das Ratio bei 1,02 (95 %-KI: [0,89; 1,17]), was keine Verbesserung der *Proteinurie* nach 26 Wochen gegenüber Baseline bedeutet.

Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Pegcetacoplan (geometrisches Mittelwert-Ratio: 0,33 [0,25; 0,45]; $p < 0,0001$; Hedges' g: -1,28 [-1,66; -0,89]; siehe Tabelle 4-26). Die Reduktion der *FMU-uPCR* unter Pegcetacoplan ist damit 73 % größer als unter Placebo. Der beobachtete Behandlungsunterschied in Woche 26 ist als klinisch relevant einzustufen, da das gesamte 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 liegt

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) ergab einen p-Wert von 0,7325 und weist damit keinen statistisch signifikanten Hinweis einer Effektmodifikation auf.

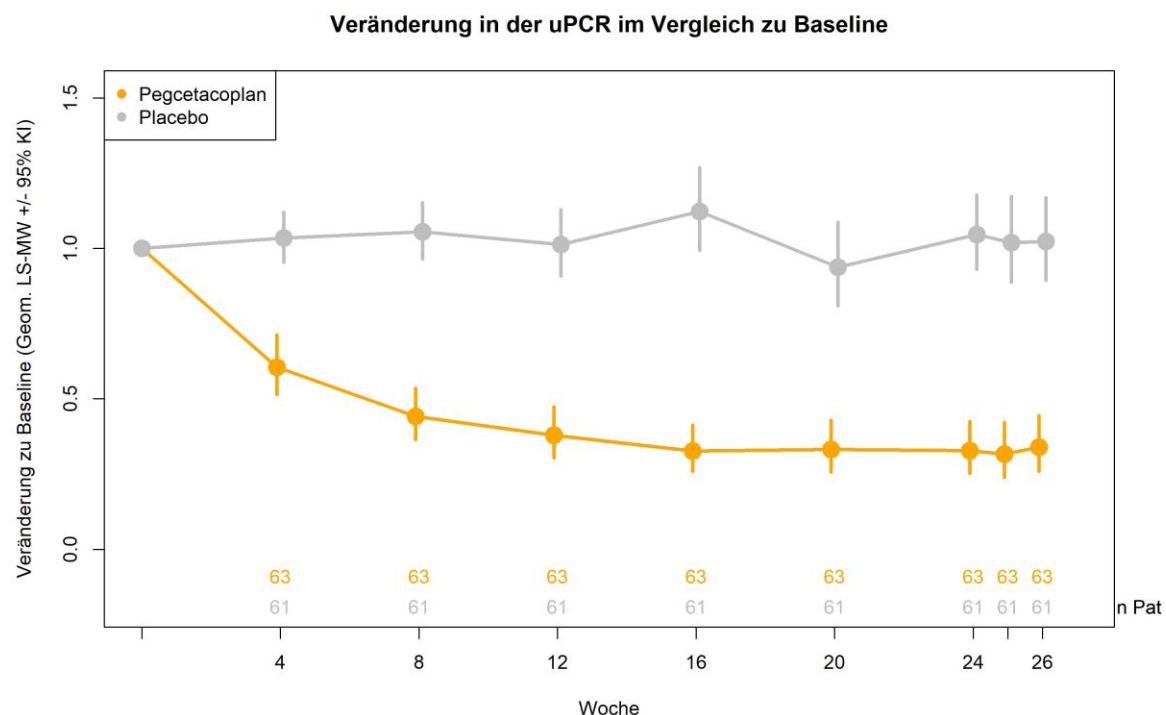


Abbildung 4-5: Verlaufskurve für die *mittlere Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline bis Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Verlaufsdarstellungen der *mittleren Veränderungen in der FMU-uPCR gegenüber Baseline* zeigten ein über den Studienverlauf hinweg konsistent höheres Ansprechen unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Placebo (Abbildung 4-5).

Proteinurie, bestimmt aus einer 24-Stunden-Sammelurinprobe

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24						
Woche 24	19/51 (37,2)	7/45 (15,6)	2,70 [1,29; 5,63]	4,92 [1,67; 14,50]	0,21 [0,03; 0,38]	0,0083
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 5 (9,8 %) im Pegcetacoplan-Arm und 8 (17,8 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 24 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 37,2 % der Patienten eine *Proteinurie < 1 g/Tag* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 15,6 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 2,70 [1,29; 5,63], p = 0,0083) (Tabelle 4-27).

Analyse in der Gesamtpopulation

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24						
Woche 24	23/63 (36,5)	7/61 (11,5)	3,31 [1,55; 7,06]	5,75 [2,11; 15,72]	0,21 [0,04; 0,38]	0,0019
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 5 (7,9 %) im Pegcetacoplan-Arm und 11 (18,0 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. Quelle: Tabelle 14.1.20.1.2 [76], Zusatzanalysen [77]						

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 24 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 36,5 % der Patienten eine *Proteinurie* < 1 g/Tag auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 11,5 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 3,31 [1,55; 7,06], p = 0,0019) (Tabelle 4-28).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) ergab einen p-Wert von 0,0610 und weist damit keinen statistisch signifikanten Hinweis einer Effektmodifikation auf.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (VALIANT-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere den Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

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

4.3.1.3.1.2.1.2 eGFR

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-29: Operationalisierung der eGFR

Studie	Operationalisierung
--------	---------------------

VALIANT Definition:

Die *eGFR* ist ein zentraler Marker der Nierenfunktion und gibt an, wie viel Blut pro Minute von den glomerulären Kapillaren der Nieren filtriert wird. Sie dient als Parameter zur Beurteilung der glomerulären Filtrationsleistung.

Als kontinuierlicher Endpunkt in klinischen Studien erlaubt sie eine sensitive Erfassung von Veränderungen der Nierenfunktion über die Zeit und wird häufig zur Bewertung des Krankheitsverlaufs oder des Therapieeffekts herangezogen.

Datenerhebung:

Die *eGFR* wird nicht direkt gemessen, sondern auf Basis der Serum-Kreatininkonzentration unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Körpergröße anhand der validierten CKD-EPI-Gleichung bei Erwachsenen und der Bedside-Schwartz-Gleichung bei Jugendlichen berechnet. Zur Bestimmung der erforderlichen Kreatininwerte wurden Blutproben bei allen Visiten in den Studienwochen 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24 und 26 entnommen.

Datenanalyse:

Die maßgebliche Analyse wurde als

- *Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline*

operationalisiert und mittels einer stetigen Analyse untersucht.

Der Behandlungseffekt (mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert der *eGFR* sowie zugehöriges 95 %-KI) wurde mithilfe eines MMRM geschätzt. Zur Berechnung des p-Wertes wurde ein t-Test mit robusten SE auf Basis der empirischen Sandwich-Kovarianzmatrix verwendet, um eine verlässliche Inferenz auch bei möglicher Fehlspezifikation der Varianzstruktur zu gewährleisten. Diese Methode ist insbesondere bei kleineren Stichprobengrößen geeignet, da sie die Unsicherheit in der Schätzung der Varianzstruktur berücksichtigt und so zu stabileren Ergebnissen führt. Eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' *g* wurde ebenfalls berichtet.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn), den Baseline-Wert des Endpunkts, den Auswertungszeitpunkt (Visite) sowie die Interaktion zwischen Visite und Behandlung als Kovariaten.

Analysepopulation und relevante Datenschnitte:

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit C3G, die alle randomisierten Patienten mit C3G einschloss. Es wurde der Datenschnitt vom 12. Februar 2025 herangezogen.

Sensitivitätsanalysen:

Es wurde für den Endpunkt *eGFR* eine Analyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Für eine ausführliche Begründung der Sensitivitätsanalyse siehe Abschnitt 4.2.5.4. Bei den Analysen in der Gesamtpopulation wurde der Krankheitstyp ebenfalls als Kovariate im Modell berücksichtigt.

Mittels Responder-Analysen wurden die nachfolgenden ergänzenden Endpunkte untersucht:

- *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline*

Der Behandlungseffekt (OR, RR, RD sowie zugehöriges 95 %-KI und p-Wert) wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Der p-Wert wurde auf Basis eines Wald-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn) sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts als Kovariaten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *eGFR* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALIANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunkts *eGFR* hin:

- Zur Minimierung potenzieller Verzerrungen wurde die *eGFR* als Endpunkt unter standardisierten Bedingungen erhoben:
 - a. Die Blutproben zur Bestimmung der Serum-Kreatininkonzentration wurden gemäß einem im Studienprotokoll definierten Verfahren entnommen und zentral analysiert, um die Messvariabilität zu reduzieren.
 - b. Die Berechnung der *eGFR* erfolgte mithilfe validierter Formeln (CKD-EPI bei Erwachsenen, Bedside-Schwartz bei Jugendlichen) unter Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Körpergröße.
- Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- Die Analyse wurde in einer Teilpopulation von Patienten mit C3G durchgeführt, entsprechend dem zu bewertenden AWG im vorliegenden Modul 4 C. Innerhalb dieser

Teilpopulation wurde das Prinzip der ITT gewahrt, indem alle eingeschlossenen Patienten entsprechend der ursprünglichen Randomisierung analysiert wurden, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung oder Therapieadhärenz.

- Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation von Patienten mit C3G wurde eine ITT-Sensitivitätsanalyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein Interaktionstest nach Indikation, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse abzusichern.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan				Placebo				Pegcetacoplan vs. Placebo	
	n ^a	MW (SD) Auswertepunkt ^a	N k (%) ^b	LS-MW (SE) ^b	n ^a	MW (SD) Auswertepunkt ^a	N k (%) ^b	LS-MW (SE) ^b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %-KI] ^c
Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline										
Baseline	51	77,80 (33,93)	-	-	45	90,67 (38,98)	-	-	-	-
Woche 26	48	74,63 (33,82)	51 3 (5,9)	-2,51 (2,42)	41	83,00 (35,97)	45 4 (8,9)	-7,72 (2,01)	5,21 [-1,02; 11,44] 0,1012	0,33 [-0,07; 0,74]
a: n und MW (SD) basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (<i>Observed Cases</i>). b: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMRM auf Basis der Daten mit MI geschätzt. c: Hedges' g. Quelle: Tabellen 14.1.17.4.9 und 14.1.17.4.10 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.										

Die Analyse der *mittleren Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline* mittels MMRM zeigte zu Woche 26 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-31).

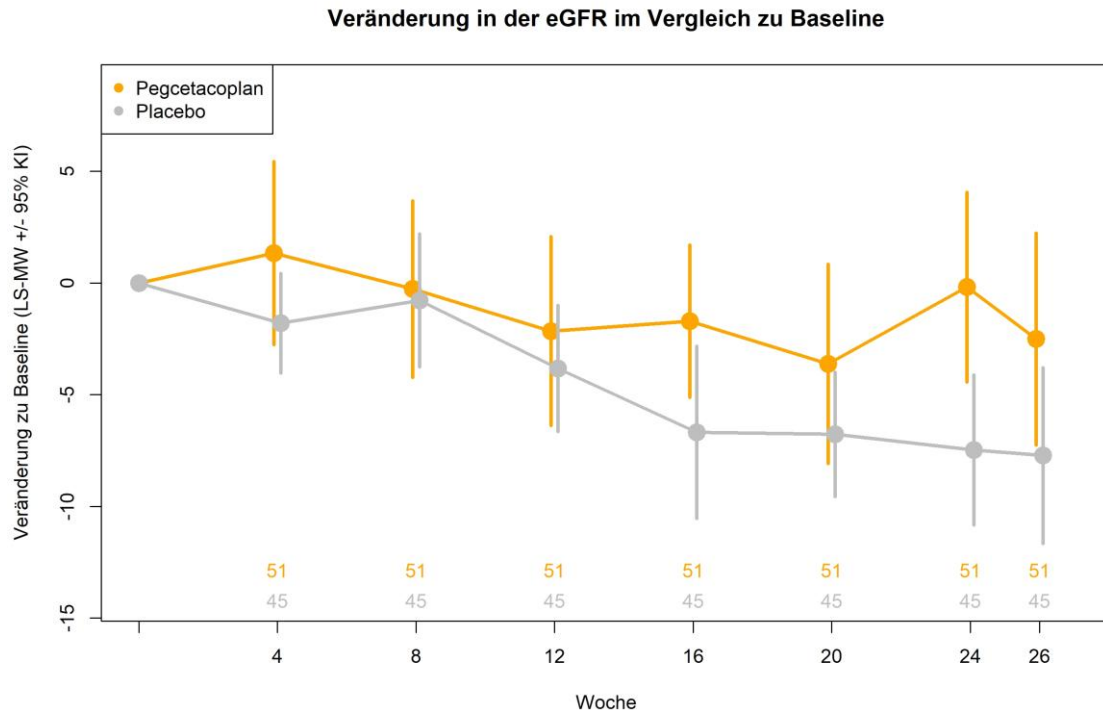


Abbildung 4-6: Verlaufskurve für die *Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Verlaufsdarstellungen der *mittleren Veränderungen in der eGFR* zu den Beobachtungszeitpunkten zeigen, dass sich die KI der beiden Behandlungsarme zwar teilweise überschneiden, die Kurve im Placebo-Arm jedoch über den gesamten Studienverlauf hinweg unterhalb derjenigen im Pegcetacoplan-Arm liegt. Ab Woche 16 und bis Woche 26 wird der Unterschied zwischen den Armen zunehmend ausgeprägter (Abbildung 4-6).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	34/51 (66,7)	26/45 (57,8)	1,15 [0,84; 1,57]	1,42 [0,61; 3,32]	0,09 [-0,12; 0,30]	0,3757
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 3 (5,9 %) im Pegcetacoplan-Arm und 6 (13,3 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. Quelle: Tabelle 14.1.15.3.5 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 66,7 % der Patienten eine *stabile oder verbesserte eGFR* gegenüber Baseline auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 57,8 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR: 1,15 [0,84; 1,57], p = 0,3757) (Tabelle 4-32).

Analyse in der Gesamtpopulation

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	43/63 (68,3)	36/61 (59,0)	1,16 [0,90; 1,51]	1,46 [0,68; 3,10]	0,09 [-0,09; 0,28]	0,2513
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 4 (6,3 %) im Pegcetacoplan-Arm und 6 (9,8 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. Quelle: Tabelle 14.1.15.1.1 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 68,2 % der Patienten eine *stabile oder verbesserte eGFR* gegenüber Baseline auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei

59,0 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR: 1,16 [0,90; 1,51], $p = 0,2513$) (Tabelle 4-33).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) ergab einen p -Wert von 0,8967 und weist damit keinen statistisch signifikanten Hinweis einer Effektmodifikation auf.

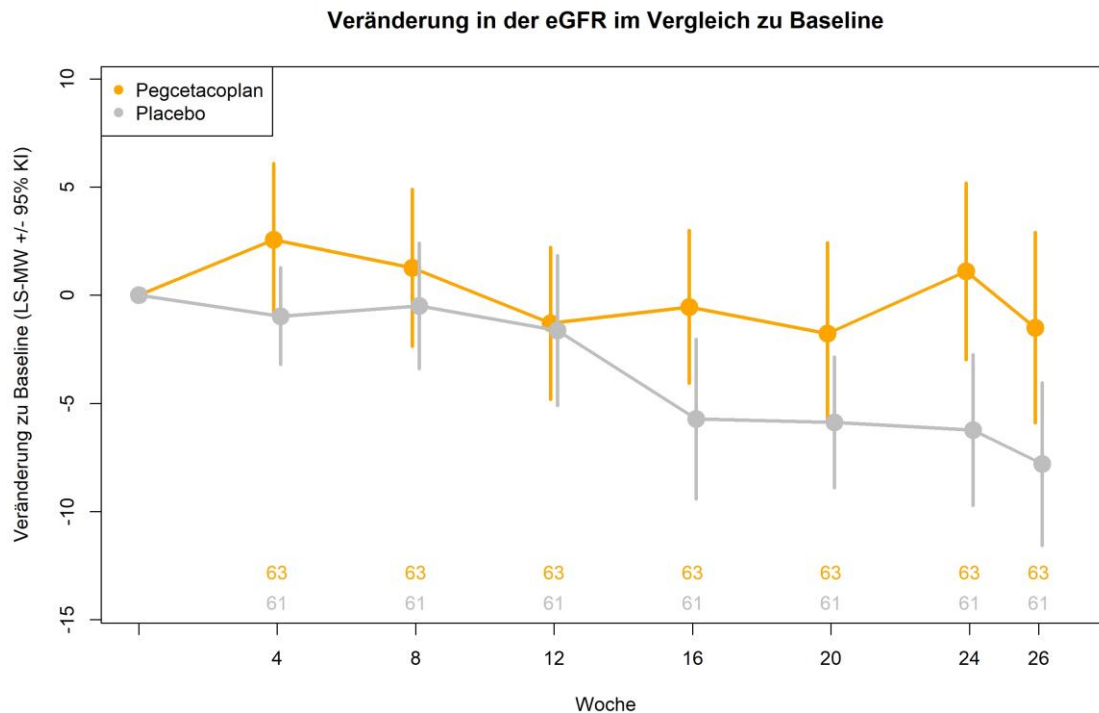


Abbildung 4-7: Verlaufskurve für die *Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Verlaufsdarstellungen der *mittleren Veränderungen in der eGFR* zu den Beobachtungszeitpunkten zeigen, dass sich die KI der beiden Behandlungsarme zwar teilweise überschneiden, die Kurve im Placebo-Arm jedoch über den gesamten Studienverlauf hinweg unterhalb derjenigen im Pegcetacoplan-Arm liegt. Ab Woche 16 und bis Woche 26 wird der Unterschied zwischen den Armen zunehmend ausgeprägter (Abbildung 4-7).

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (VALIANT-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere den Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

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

4.3.1.3.1.2.1.3 Kombiniertes renaler Endpunkt

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-34: Operationalisierung des kombinierten renalen Endpunkts

Studie	Operationalisierung
VALIANT	<p>Definition: Der <i>kombinierte renale Endpunkt</i> ist definiert als Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR ($\leq 15\%$ Reduktion gegenüber Baseline) und gleichzeitig $\geq 50\%$ Reduktion der Proteinurie (FMU-uPCR).</p> <p>Er erlaubt eine ganzheitliche Bewertung des Therapieeffekts, indem sowohl die funktionelle Stabilität der Nierenfunktion als auch die Reduktion der glomerulären Inflammationsaktivität berücksichtigt werden.</p> <p>Datenerhebung: Die Erhebung der beiden Komponenten des <i>kombinierten renalen Endpunkts</i> ist in 4.3.1.3.1.2.1.1 und 4.3.1.3.1.2.1.2 dargestellt.</p> <p>Datenanalyse: Die maßgebliche Analyse wurde als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR ($\leq 15\%$ Reduktion) und $\geq 50\%$ Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline <p>operationalisiert und mittels Responder-Analysen untersucht.</p> <p>Der Behandlungseffekt (OR, RR, RD sowie zugehöriges 95 %-KI und p-Wert) wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Der p-Wert wurde auf Basis eines Wald-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.</p> <p>Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn) sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts als Kovariaten.</p> <p>Analysepopulation und relevante Datenschnitte: Die Analysen beruhen auf der ITT-Population in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit C3G, die alle randomisierten Patienten mit C3G einschloss. Es wurde der Datenschnitt vom 12. Februar 2025 herangezogen.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p>

Studie	Operationalisierung
	Es wurde für den Endpunkt <i>kombinierter renaler Endpunkt</i> eine Analyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Für eine ausführliche Begründung der Sensitivitätsanalyse siehe Abschnitt 4.2.5.4. Bei den Analysen in der Gesamtpopulation wurde der Krankheitstyp ebenfalls als Kovariate im Modell berücksichtigt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den *kombinierten renalen Endpunkt* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALIANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des *kombinierten renalen Endpunkts* hin:

- Die Urinproben wurden gemäß einem im Studienprotokoll definierten, einheitlichen Verfahren erhoben und in einem zentralen Labor analysiert, um methodenbedingte Variabilität zu minimieren und eine konsistente Auswertung der Laborparameter sicherzustellen.
- Zur Minimierung potenzieller Verzerrungen wurde die *eGFR* als Endpunkt unter standardisierten Bedingungen erhoben:

- a. Die Blutproben zur Bestimmung der Serum-Kreatininkonzentration wurden gemäß einem im Studienprotokoll definierten Verfahren entnommen und zentral analysiert, um die Messvariabilität zu reduzieren.
 - b. Die Berechnung der *eGFR* erfolgte mithilfe validierter Formeln (CKD-EPI bei Erwachsenen, Bedside-Schwartz bei Jugendlichen) unter Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Körpergröße.
- Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
 - Die Analyse wurde in einer Teilpopulation von Patienten mit C3G durchgeführt, entsprechend dem zu bewertenden AWG im vorliegenden Modul 4 C. Innerhalb dieser Teilpopulation wurde das Prinzip der ITT gewahrt, indem alle eingeschlossenen Patienten entsprechend der ursprünglichen Randomisierung analysiert wurden, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung oder Therapieadhärenz.
 - Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation von Patienten mit C3G wurde eine ITT-Sensitivitätsanalyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein Interaktionstest nach Indikation, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse abzusichern.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) und ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) und ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</i>						
Woche 26	26/51 (51,0)	2/45 (4,4)	11,62 [2,90; 46,55]	23,10 [4,92; 108,40]	0,45 [0,22; 0,68]	0,0005
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 1 (2,0 %) im Pegcetacoplan-Arm und 5 (11,1 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population.						

	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Quelle: Tabelle 14.1.15.3.5 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 51,0 % der Patienten eine ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR und eine stabile oder verbesserte eGFR gegenüber Baseline auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 4,4 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 11,62 [2,90; 45,55], $p = 0,0005$) (Tabelle 4-36).

Analyse in der Gesamtpopulation

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) und ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) und ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	31/63 (49,2)	2/61 (3,3)	14,34 [3,57; 57,65]	27,52 [6,10; 124,03]	0,46 [0,21; 0,70]	0,0002
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 1 (1,6 %) im Pegcetacoplan-Arm und 5 (8,2 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. Quelle: Tabelle 14.1.15.1.1 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 49,2 % der Patienten eine ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR und eine stabile oder verbesserte eGFR gegenüber Baseline auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 3,3 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 14,34 [3,57; 57,65], $p = 0,0002$) (Tabelle 4-37).

Ein Interaktionstest nach Krankheitstyp wurde durchgeführt (siehe Anhang 4-G). Aufgrund der Datenverteilung konnte jedoch kein p-Wert berechnet werden, da die zugrundeliegende Modellstruktur nicht stabil war. Konkret war die negative Hesse-Matrix nicht positiv definit, ein Problem, das typischerweise bei kleinen Subgruppen oder extremen Verteilungen auftritt.

Im vorliegenden Fall konnte das Modell nicht konvergieren, da in der pIC-MPGN-Subgruppe unter Placebo kein einziges Ereignis beobachtet wurde.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (VALIANT-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere den Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

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

4.3.1.3.1.2.2 Krankheitsaktivität basierend auf systemischen und lokalen Inflammationsmarkern – RCT

4.3.1.3.1.2.2.1 Intensität der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-38: Operationalisierung der *Intensität der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie*

Studie	Operationalisierung
VALIANT	<p>Definition:</p> <p>Die Intensität der <i>C3c-Färbung</i> in der Nierenbiopsie zeigt das Ausmaß der Ablagerung von C3-Spaltprodukten (insbesondere C3c) in den Glomeruli infolge der Überaktivierung der alternativen Komplementkaskade bei C3G. Die Ablagerungen sind kausal für die Nierenschädigung. Der Endpunkt ermöglicht daher eine objektive Beurteilung der Komplementaktivität und des Effekts komplementgerichteter Therapien.</p> <p>Um dies sichtbar zu machen, wird bei einer Nierenbiopsie das entnommene Gewebe im Labor mit speziellen Farbstoffen behandelt, die an C3c binden. Je stärker die Färbung auf einer semiquantitativen Skala von 0–4+ ist, desto mehr C3c ist im Gewebe vorhanden – was auf eine stärkere Krankheitsaktivität hinweist.</p>

Datenerhebung:

Nierenbiopsien wurden gemäß den Standards der Studienzentren durchgeführt und zentral sowie verblindet ausgewertet. Eine erste Biopsie erfolgte in der *Screening-Phase* oder konnte durch eine geeignete frühere Biopsie ersetzt werden, sofern diese innerhalb von 28 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt worden war. Eine verpflichtende Biopsie wurde in Woche 26 durchgeführt.

Bei Jugendlichen waren Biopsien nur bei entsprechender lokaler Genehmigung und Einwilligung vorgesehen. Wenn keine Biopsie während des Screenings erfolgte, konnte eine frühere, ausreichend dokumentierte Nierenbiopsie herangezogen werden – auch wenn diese mehr als 28 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt worden war. Lag die frühere Biopsie außerhalb des 28-Wochen-Zeitraums, wurde die Eignung anhand anderer Hinweise auf eine aktive Nierenkrankheit beurteilt. Nur bei Jugendlichen, die eine Baseline-Biopsie hatten, konnte in Woche 26 eine weitere Biopsie durchgeführt werden. Diese Biopsie sollte dann innerhalb desselben Zeitfensters erfolgen wie bei erwachsenen Patienten. Ähnlich wie bei den Erwachsenen, falls im Rahmen der regulären medizinischen Versorgung eine Biopsie durchgeführt wurde, konnte diese ebenfalls für die Studie verwendet werden.

Für die zentrale Auswertung der *C3c-Färbung* wurden Berichte, Bildmaterial und ggf. Gewebeproben angefordert.

Datenanalyse:

Die maßgebliche Analyse wurde als

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der *C3c-Färbung* um mindestens 2 Größenordnungen in Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten ohne *C3c-Färbung* in Woche 26 gegenüber Baseline

operationalisiert und mittels einer Responder-Analyse untersucht.

Der Behandlungseffekt (OR, RR, RD sowie zugehöriges 95 %-KI und p-Wert) wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Der p-Wert wurde auf Basis eines Wald-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn) sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts als Kovariaten.

Analysepopulation und relevanten Datenschnitte:

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit C3G, die alle randomisierten Patienten mit C3G einschloss. Es wurde der Datenschnitt vom 12. Februar 2025 herangezogen.

Sensitivitätsanalysen:

Es wurde eine Analyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Für eine ausführliche Begründung der Sensitivitätsanalyse siehe Abschnitt 4.2.5.4. Bei der Analyse in der Gesamtpopulation wurde der Krankheitstyp ebenfalls als Kovariate im Modell berücksichtigt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Intensität der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALIANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Intensität der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie* hin:

- Die Biopsien wurden standardisiert durchgeführt und zentral, verblindet ausgewertet.
- Die zentrale Pathologie sicherte eine einheitliche Beurteilung unabhängig vom Studienzentrum. Auch frühere Biopsien konnten nur dann verwendet werden, wenn sie den zentralen Qualitätsanforderungen entsprachen.
- Die Verwendung einer standardisierten, semiquantitativen Skala von 0–4+ zur Bewertung der C3c-Färbung erhöht die Objektivität und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.
- Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- Die Analyse wurde in einer Teilpopulation von Patienten mit C3G durchgeführt, entsprechend dem zu bewertenden AWG im vorliegenden Modul 4 C. Innerhalb dieser Teilpopulation wurde das Prinzip der ITT gewahrt, indem alle eingeschlossenen Patienten entsprechend der ursprünglichen Randomisierung analysiert wurden, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung oder Therapieadhärenz.
- Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation von Patienten mit C3G wurde eine ITT-Sensitivitätsanalyse in der Gesamtpopulation durchgeführt.

Zusätzlich erfolgte ein Interaktionstest nach Indikation, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse abzusichern.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Intensität der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit einer Abnahme der C3c-Färbung um mindestens 2 Größenordnungen in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit einer Abnahme der C3c-Färbung um mindestens 2 Größenordnungen in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	22/30 (73,3)	3/28 (10,7)	6,84 [2,30; 20,37] ^b	31,21 [5,87; 165,85]	0,69 [0,46; 0,91]	0,0005 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 2 (6,7 %) im Pegcetacoplan-Arm und 4 (14,3 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Tabelle 14.1.19.3.5 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 73,3 % der Patienten eine um *mindestens 2 Größenordnungen verminderte C3c-Färbung gegenüber Baseline* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 10,7 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 6,84 [2,30; 20,37], p = 0,0005) (Tabelle 4-40).

Analyse in der Gesamtpopulation

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit einer Abnahme der C3c-Färbung um mindestens 2 Größenordnungen in Woche 26 gegenüber Baseline* aus dem RCT-Part der Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit einer Abnahme der C3c-Färbung um mindestens 2 Größenordnungen in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	26/35 (74,3)	4/34 (11,8)	6,31 [2,46; 16,18] ^b	27,39 [6,48; 115,85]	0,64 [0,41; 0,87]	0,0001 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 2 (5,7 %) im Pegcetacoplan-Arm und 4 (11,8 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Tabelle 14.1.19.1.1 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 74,3 % der Patienten eine *um mindestens 2 Größenordnungen verminderte C3c-Färbung gegenüber Baseline* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 11,8 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 6,31 [2,46; 16,18], p = 0,0001) (Tabelle 4-41).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) ergab einen p-Wert von 0,7542 und weist damit keinen statistisch signifikanten Hinweis einer Effektmodifikation auf.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil an Patienten ohne C3c-Färbung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, ***Patienten mit C3G***

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil an Patienten ohne C3c-Färbung in Woche 26</i>						
Woche 26	21/30 (70,0)	2/28 (7,1)	9,80 [2,53; 38,03] ^b	32,67 [6,02; 177,48]	0,69 [0,47; 0,90]	0,0010 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 2 (6,7 %) im Pegcetacoplan-Arm und 4 (14,3 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 70,0 % der Patienten *keine C3c-Färbung in Woche 26* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 7,1 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 9,80 [2,53; 38,03], p = 0,0010) (Tabelle 4-42).

Analyse in der Gesamtpopulation

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil an Patienten ohne C3c-Färbung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, ***alle Patienten***

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil an Patienten ohne C3c-Färbung in Woche 26</i>						
Woche 26	25/35 (71,4)	3/34 (8,8)	8,10 [2,69; 24,33] ^b	37,84 [7,37; 194,26]	0,72 [0,52; 0,92]	0,0002 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 2 (6,7 %) im Pegcetacoplan-Arm und 4 (14,3 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 71,4 % der Patienten *keine C3c-Färbung in Woche 26* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 8,8 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 8,10 [2,69; 24,33], p = 0,0002) (Tabelle 4-43).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) ergab einen p-Wert von 0,5626 und weist damit keinen statistisch signifikanten Hinweis einer Effektmodifikation auf.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (VALIANT-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere den Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

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

4.3.1.3.1.2.2 Serum-C3-Konzentration

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-44: Operationalisierung der Serum-C3-Konzentration

Studie	Operationalisierung
VALIANT	<p>Definition: Die Serum-C3-Konzentration quantifiziert den Gehalt des Komplementproteins C3 im Blutserum, einem zentralen Bestandteil des Immunsystems. C3 spielt eine Schlüsselrolle in der Aktivierung des Komplementsystems, das bei C3G überaktiv sein kann und dadurch zur Schädigung der Nieren beiträgt.</p> <p>Zur Bestimmung der Serum-C3-Konzentration wird eine Blutprobe entnommen und im Labor analysiert. Eine erniedrigte C3-Konzentration kann auf eine gesteigerte Komplementaktivierung und somit auf eine aktive Krankheitsphase hinweisen.</p> <p>Datenerhebung: Die Serum-C3-Werte wurden im Rahmen der Serumchemie bestimmt, basierend auf Blutproben, die im Screeningzeitraum (Wochen –10 bis –4 sowie Woche –2) und anschließend in den Studienwochen 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24 und 26 entnommen wurden.</p> <p>Datenanalyse: Die maßgebliche Analyse wurde als</p>

- Anteil der Patienten mit einer Serum-C3-Konzentration unterhalb der LLN zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN zu Woche 26 erreichen

operationalisiert und mittels einer Responder-Analyse untersucht.

Der Behandlungseffekt (OR, RR, RD sowie zugehöriges 95 %-KI und p-Wert) wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Der p-Wert wurde auf Basis eines Wald-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn) sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts als Kovariaten.

Analysepopulation und relevante Datenschnitte:

Die Analysen beruhen auf einer mITT-Population der Patienten mit C3G, die Serum-C3-Werte unterhalb der LLN zu Baseline hatten. Es wurde der Datenschnitt vom 12. Februar 2025 herangezogen.

Sensitivitätsanalysen:

Es wurde eine Analyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Für eine ausführliche Begründung der Sensitivitätsanalyse siehe Abschnitt 4.2.5.4. Bei den Analysen in der Gesamtpopulation wurde der Krankheitstyp ebenfalls als Kovariate im Modell berücksichtigt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Serum-C3-Konzentration* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALIANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Serum-C3-Konzentration* hin:

- Blutproben zur Bestimmung der *Serum-C3-Konzentration* wurden gemäß einem im Studienprotokoll definierten Verfahren entnommen und zentral analysiert, um die Messvariabilität zu reduzieren.
- Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- Die Analyse wurde in einer Teilpopulation von Patienten mit C3G durchgeführt, entsprechend dem zu bewertenden AWG im vorliegenden Modul 4 C. Innerhalb dieser Teilpopulation wurde das Prinzip der ITT gewahrt, indem alle eingeschlossenen Patienten entsprechend der ursprünglichen Randomisierung analysiert wurden, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung oder Therapieadhärenz.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation von Patienten mit C3G wurde eine ITT-Sensitivitätsanalyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein Interaktionstest nach Indikation, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse abzusichern.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Serum-C3-Konzentration für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Serum-C3-Konzentration unterhalb der LLN zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN zu Woche 26 erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Patienten mit C3G

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit einer Serum-C3-Konzentration unterhalb der LLN zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN zu Woche 26 erreichen						
Woche 26	29/32 (90,6)	2/36 (5,6)	16,31 [4,22; 63,02] ^b	114.776,90 [3,52; 3.740.200.000,00]	0,99 [0,96; 1,03]	< 0,0001 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 1 (3,1 %) im Pegcetacoplan-Arm und 4 (11,1 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population, nur Patienten mit C3-Werten im Serum unterhalb der Normgrenze zu Baseline.						

	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 90,6 % der Patienten eine *C3-Konzentration im Serum unterhalb der LLN gegenüber Baseline auf*; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 5,6 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 16,31 [4,22; 63,02], $p < 0,0001$) (Tabelle 4-46).

Analyse in der Gesamtpopulation

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit einer Serum-C3-Konzentration unterhalb der LLN zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN zu Woche 26 erreichen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit einer Serum-C3-Konzentration unterhalb der LLN zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN zu Woche 26 erreichen						
Woche 26	37/41 (90,2)	3/49 (6,1)	14,74 [4,90; 44,33] ^b	26.123,82 [12,17; 56.053.981,00]	0,98 [0,93; 1,04]	< 0,0001 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 1 (2,4 %) im Pegcetacoplan-Arm und 4 (8,2 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population, nur Patienten mit C3-Werten im Serum unterhalb der Normgrenze zu Baseline. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Tabelle 14.1.22.1.2 [76] und Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 90,2 % der Patienten eine *C3-Konzentration im Serum unterhalb der LLN gegenüber Baseline auf*; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 6,1 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR: 14,74 [4,90; 44,33], $p < 0,0001$) (Tabelle 4-47).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) ergab einen p-Wert von 0,7769 und weist damit keinen statistisch signifikanten Hinweis einer Effektmodifikation auf.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (VALIANT-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere den Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen

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

4.3.1.3.1.2.3 FACIT-Fatigue-Fragebogen – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-48: Operationalisierung des FACIT-Fatigue-Fragebogens

Studie	Operationalisierung
VALIANT	<p>Definition: Der <i>FACIT-Fatigue-Fragebogen</i> ist ein standardisierter Fragebogen zur patientenberichteten Erfassung von Fatigue bei chronischen Erkrankungen. Er beschreibt anhand von 13 <i>Items</i>, wie stark sich Patienten durch Erschöpfung im Alltag beeinträchtigt fühlen. Der Fragebogen enthält Aussagen zu typischen Symptomen wie Müdigkeit, Antriebslosigkeit oder Konzentrationsproblemen. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr stark“) und bezieht sich auf die letzten 7 Tage. Die Skalenspannweite reicht von 0-52 Punkten, wobei höhere Werte auf eine geringere Fatigue-Belastung hinweisen.</p> <p>Datenerhebung: Die Erhebung des <i>FACIT-Fatigue-Fragebogens</i> erfolgte zu Studienbeginn (Woche -2 der <i>Screening-Phase</i>) sowie in Woche 26. Den <i>FACIT-Fatigue-Fragebogen</i> gibt es in 2 Versionen, eine für Erwachsene und eine für Jugendliche. Die Ergebnisse beider Versionen wurden gemeinsam ausgewertet, unabhängig von der jeweiligen Version. Negativ formulierte <i>Items</i> wurden vor der Summenbildung invertiert, um sicherzustellen, dass ein höherer <i>Score</i> mit einer geringeren Fatigue-Belastung einhergeht. Die resultierende Punktschnee wurde standardisiert berechnet, um etwaige fehlende Antworten zu berücksichtigen, sofern mindestens 50 % der <i>Items</i> beantwortet worden waren.</p> <p>Datenanalyse:</p>

Die maßgebliche Analyse wurde als

- Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline

operationalisiert und mittels einer Responder-Analyse untersucht.

Der Behandlungseffekt (OR, RR, RD sowie zugehöriges 95 %-KI und p-Wert) wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Der p-Wert wurde auf Basis eines Wald-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn) sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts als Kovariaten.

Patienten mit einem Baseline-Wert von $\geq 44,2$ Punkten im Hinblick auf eine Verbesserung und $\leq 7,8$ Punkten im Hinblick auf eine Verschlechterung, die ihren Wert nicht um mindestens 7,8 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert verändern können, wurden als Non-Responder betrachtet.

Analysepopulation und relevante Datenschnitte:

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit C3G, die alle randomisierten Patienten mit C3G einschloss. Es wurde der Datenschnitt vom 12. Februar 2025 herangezogen.

Sensitivitätsanalysen:

Es wurde eine Analyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Für eine ausführliche Begründung der Sensitivitätsanalyse siehe Abschnitt 4.2.5.4. Bei den Analysen in der Gesamtpopulation wurde der Krankheitstyp ebenfalls als Kovariate im Modell berücksichtigt.

Mittels einer stetigen Analyse wurde der Endpunkt:

- Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens von Baseline zu Woche 26

untersucht.

Der Behandlungseffekt (mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert des FACIT-Fatigue-Fragebogens sowie zugehöriges 95 %-KI) wurde mithilfe eines MMRM geschätzt. Zur Berechnung des p-Wertes wurde ein t-Test mit robusten SE auf Basis der empirischen Sandwich-Kovarianzmatrix verwendet, um eine verlässliche Inferenz auch bei möglicher Fehlspezifikation der Varianzstruktur zu gewährleisten. Diese Methode ist insbesondere bei kleineren Stichprobengrößen geeignet, da sie die Unsicherheit in der Schätzung der Varianzstruktur berücksichtigt und so zu stabileren Ergebnissen führt. Eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g wurde ebenfalls berichtet.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn), den Baseline-Wert des Endpunkts, den Auswertungszeitpunkt (Visite) sowie die Interaktion zwischen Visite und Behandlung als Kovariaten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials des *FACIT-Fatigue-Fragebogens* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALIANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunkts *FACIT-Fatigue-Fragebogen* hin:

- Die Erhebung des Endpunkts *FACIT-Fatigue-Fragebogen* durch den Patienten erfolgte verblindet. Dementsprechend besteht kein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- Die Analyse wurde in einer Teilpopulation von Patienten mit C3G durchgeführt, entsprechend dem zu bewertenden AWG im vorliegenden Modul 4 C. Innerhalb dieser Teilpopulation wurde das Prinzip der ITT gewahrt, indem alle eingeschlossenen Patienten entsprechend der ursprünglichen Randomisierung analysiert wurden, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung oder Therapieadhärenz.
- Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation von Patienten mit C3G wurde eine ITT-Sensitivitätsanalyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein Interaktionstest nach Indikation, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse abzusichern.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *FACIT-Fatigue-Fragebogen* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für den *FACIT-Fatigue-Fragebogen* aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan N = 51 ^a	Placebo N = 45 ^a
<i>FACIT-Fatigue-Fragebogen</i>		
Baseline	45 (88,2)	42 (93,3)
Woche 26	36 (70,6)	33 (73,3)
a: ITT-Population. Quelle: Zusatzanalysen [76] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Rücklaufquoten für den *FACIT-Fatigue-Fragebogen* betragen in Woche 26 70,6 % im Pegcetacoplan-Arm und 73,3 % im Placebo-Arm (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	4/51 (7,8)	4/45 (8,9)	0,88 [0,23; 3,33] ^b	0,87 [0,21; 3,71] ^b	-0,01 [-0,12; 0,10] ^b	0,8533 ^b
Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	7/51 (13,7)	6/45 (13,3)	1,02 [0,38; 2,73]	0,98 [0,27; 3,57]	-0,00 [-0,24; 0,23]	0,9697
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 18 (35,3 %) im Pegcetacoplan-Arm und 13 (28,9 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 7,8 % der Patienten eine *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Fragebogens um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts gegenüber Baseline* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 8,9 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,23; 3,33]; p = 0,8533) (Tabelle 4-51).

Eine *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Fragebogens um ≥ 15 %* zeigten zum selben Zeitpunkt im Pegcetacoplan-Arm 13,7 % der Patienten; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 13,3 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,38; 2,73]; p = 0,9697) (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den *Endpunkt Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens von Baseline zu Woche 26* aus dem RCT-Part der Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan				Placebo				Pegcetacoplan vs. Placebo	
	n ^a	MW (SD) Auswertepunkt ^a	N k (%) ^b	LS-MW (SE) ^b	n ^a	MW (SD) Auswertepunkt ^a	N k (%) ^b	LS-MW (SE) ^b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %-KI] ^c
Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens gegenüber Baseline										
Baseline	45	40,27 (9,80)	-	-	42	39,14 (11,56)	-	-	-	-
Woche 26	33	41,33 (10,00)	51 18 (35,3)	0,68 (1,40)	32	39,62 (10,62)	45 13 (28,9)	0,15 (1,43)	0,53 [-3,37; 4,42] 0,7899	0,05 [-0,35; 0,45]
<p>a: n und MW (SD) basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (<i>Observed Cases</i>).</p> <p>b: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMRM auf Basis der Daten mit MI geschätzt.</p> <p>c: Hedges' g.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [77]</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

Die Analyse der *mittleren Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens gegenüber Baseline* mittels MMRM zeigte zu Woche 26 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-52).

Analyse in der Gesamtpopulation

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, *alle Patienten*

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	5/63 (7,9)	6/61 (9,8)	0,81 [0,26; 2,51] ^b	0,79 [0,23; 2,74] ^b	-0,02 [-0,12; 0,08] ^b	0,7106 ^b
Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	7/63 (11,1)	6/61 (9,8)	1,02 [0,38; 2,73]	1,15 [0,36; 3,63] ^b	0,01 [-0,09; 0,12] ^b	0,9697
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 26 (41,3 %) im Pegcetacoplan-Arm und 17 (27,9 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Tabelle 14.1.23.1.1 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 7,9 % der Patienten eine *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Fragebogens um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts gegenüber Baseline* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 9,8 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,26; 2,51]; p = 0,7106) (Tabelle 4-53).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) ergab einen p-Wert von 0,8335 und weist damit keinen statistisch signifikanten Hinweis einer Effektmodifikation auf.

Eine *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Fragebogens um ≥ 15 %* zeigten zum selben Zeitpunkt im Pegcetacoplan-Arm 11,1 % der Patienten; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 9,8 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,38; 2,73]; p = 0,9697) (Tabelle 4-53).

Ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) wurde durchgeführt. Aufgrund der Datenverteilung konnte jedoch kein p-Wert berechnet werden, da die zugrundeliegende

Modellstruktur nicht stabil war. Konkret war die negative Hesse-Matrix nicht positiv definit, ein Problem, das typischerweise bei kleinen Subgruppen oder extremen Verteilungen auftritt. Im vorliegenden Fall konnte das Modell nicht konvergieren, da in der pIC-MPGN-Subgruppe unter Pegcetacoplan und Placebo kein einziges Ereignis beobachtet wurde.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (VALIANT-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere den Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen

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

4.3.1.3.1.2.4 Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6) – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-54: Operationalisierung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)

Studie	Operationalisierung
VALIANT	<p>Definition:</p> <p>Der WPAI-Fragebogen ist ein international anerkanntes und validiertes Instrument zur patientenberichteten Erfassung der Auswirkungen gesundheitlicher Probleme auf die Arbeitsfähigkeit und alltägliche Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird jedoch ausschließlich Frage 6 berücksichtigt: „Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten 7 Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?“. Im Gegensatz zu den übrigen Fragen, die auf ökonomisch orientierte Outcomes abzielen, liefert Frage 6 patientenrelevante Informationen zur Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten.</p> <p>Frage 6 des WPAI-Fragebogens erfasst aus Sicht der Patienten, in welchem Ausmaß gesundheitliche Einschränkungen ihre Fähigkeit beeinträchtigen, alltäglichen Aktivitäten wie</p>

Haushaltsführung, Mobilität, sozialer Teilhabe oder Selbstversorgung nachzugehen – unabhängig von Erwerbstätigkeit oder beruflichem Status. Die Antwort erfolgt auf einer visuellen Analogskala von 0–10, wobei 0 „keine Beeinträchtigung“ und 10 „völlige Beeinträchtigung“ bedeutet.

Datenerhebung:

Die Erhebung der *Frage 6 des WPAI-Fragebogens* erfolgte zu Studienbeginn (Woche –2 der *Screening-Phase*) sowie in Woche 26.

Die Auswertung erfolgte durch direkte Übernahme des Skalenwerts als Maß für die Aktivitätsbeeinträchtigung in Prozent. Höhere Werte deuten auf eine stärkere Einschränkung hin.

Datenanalyse:

Die maßgebliche Analyse wurde als

- Anteil der Patienten mit $\geq 1,5$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6 in Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit $\geq 1,5$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6 in Woche 26 gegenüber Baseline

operationalisiert und mittels einer Responder-Analyse untersucht.

Der Behandlungseffekt (OR, RR, RD sowie zugehöriges 95 %-KI und p-Wert) wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Der p-Wert wurde auf Basis eines Wald-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn) sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts als Kovariaten.

Patienten mit einem Baseline-Wert von $\geq 8,5$ Punkten im Hinblick auf eine Verschlechterung und $\leq 1,5$ Punkten im Hinblick auf eine Verbesserung, die ihren Wert nicht um mindestens 1,5 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert verändern können, wurden als Non-Responder betrachtet.

Analysepopulation und relevante Datenschnitte:

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit C3G, die alle randomisierten Patienten mit C3G einschloss. Es wurde der Datenschnitt vom 12. Februar 2025 herangezogen.

Sensitivitätsanalysen:

Es wurde eine Analyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Für eine ausführliche Begründung der Sensitivitätsanalyse siehe Abschnitt 4.2.5.4. Bei den Analysen in der Gesamtpopulation wurde der Krankheitstyp ebenfalls als Kovariate im Modell berücksichtigt.

Mittels einer stetigen Analyse wurde der Endpunkt:

- Veränderung der WPAI-Fragebogen Frage 6 von Baseline zu Woche 26

untersucht.

Der Behandlungseffekt (mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert der WPAI-Fragebogen Frage 6 sowie zugehöriges 95 %-KI) wurde mithilfe eines MMRM geschätzt. Zur Berechnung des p-Wertes wurde ein t-Test mit robusten SE auf Basis der empirischen Sandwich-Kovarianzmatrix verwendet, um eine verlässliche Inferenz auch bei möglicher Fehlspezifikation der Varianzstruktur zu gewährleisten. Diese Methode ist insbesondere bei kleineren Stichprobengrößen geeignet, da sie die Unsicherheit in der Schätzung der Varianzstruktur berücksichtigt und so zu stabileren Ergebnissen führt. Eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g wurde ebenfalls berichtet.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu

Studienbeginn), den Baseline-Wert des Endpunkts, den Auswertungszeitpunkt (Visite) sowie die Interaktion zwischen Visite und Behandlung als Kovariaten.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALIANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)* hin:

- Die Erhebung des Endpunkts *Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)* durch den Patienten erfolgte verblindet. Dementsprechend besteht kein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- Die Analyse wurde in einer Teilpopulation von Patienten mit C3G durchgeführt, entsprechend dem zu bewertenden AWG im vorliegenden Modul 4 C. Innerhalb dieser

Teilpopulation wurde das Prinzip der ITT gewahrt, indem alle eingeschlossenen Patienten entsprechend der ursprünglichen Randomisierung analysiert wurden, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung oder Therapieadhärenz.

- Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation von Patienten mit C3G wurde eine ITT-Sensitivitätsanalyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein Interaktionstest nach Indikation, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse abzusichern.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6)* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für die *Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)* aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan N = 51 ^a	Placebo N = 45 ^a
WPAI-Fragebogen Frage 6		
Baseline	44 (86,3)	40 (88,9)
Woche 26	35 (68,6)	32 (71,1)
a: ITT-Population Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Rücklaufquoten für die *Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)* betragen in Woche 26 68,6 % im Pegcetacoplan-Arm und 71,1 % im Placebo-Arm (Tabelle 4-56).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil an Patienten mit Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)*, Non-Responder Imputation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit $\geq 1,5$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6 in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	6/51 (11,8)	4/45 (8,9)	1,32 [0,40; 4,39] ^b	2,97 [0,39; 22,51]	0,12 [-0,10; 0,33]	0,6471 ^b

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit $\geq 1,5$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6 in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	5/51 (9,8)	4/45 (8,9)	0,98 [0,30; 3,18]	1,11 [0,28; 4,43] ^b	0,01 [-0,11; 0,13] ^b	0,9748
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 20 (39,2 %) im Pegcetacoplan-Arm und 16 (35,6 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 11,8 % der Patienten eine *Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6) um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts gegenüber Baseline* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 8,9 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,32 [0,40; 4,39]; $p = 0,6471$) (Tabelle 4-57).

Eine *Verschlechterung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6) um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts gegenüber Baseline* zeigten zum selben Zeitpunkt im Pegcetacoplan-Arm 9,8 % der Patienten; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 8,9 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,30; 3,18]; $p = 0,9748$) (Tabelle 4-57).

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der WPAI-Fragebogen Frage 6 von Baseline zu Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan			Placebo			Pegcetacoplan vs. Placebo	
	n	MW (SD) Auswertepunkt	LS-MW (SE)	n	MW (SD) Auswertepunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert	SMD [95 %-KI] ^a
Veränderung der WPAI-Fragebogen Frage 6 von Baseline zu Woche 26								
Baseline	44	2,32 (2,88)	-	40	2,40 (3,04)	-	-	-
Woche 26	31	1,87 (2,39)	-0,08 (0,36)	29	2,59 (2,81)	0,37 (0,38)	-0,45 [-1,51; 0,61] 0,3990	-0,22 [-0,72; 0,29]
Die Berechnungen basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (<i>Observed Cases</i>). Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMRM geschätzt. a: Hedges' g. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Die Analyse der *mittleren Veränderung in der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6) gegenüber Baseline* mittels MMRM zeigte zu Woche 26 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-58).

Analyse in der Gesamtpopulation

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit $\geq 1,5$ Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6 in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, *alle Patienten*

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit $\geq 1,5$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6 in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	6/63 (9,5)	6/61 (9,8)	0,97 [0,33; 2,84] ^b	1,24 [0,26; 5,92]	0,02 [-0,14; 0,19]	0,9531 ^b
Anteil der Patienten mit $\geq 1,5$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6 in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	6/63 (9,5)	7/61 (11,5)	0,83 [0,30; 2,33] ^b	1,18 [0,31; 4,48]	0,03 [-0,18; 0,23]	0,7233 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 28 (44,4 %) im Pegcetacoplan-Arm und 20 (32,8 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 9,5 % der Patienten eine *Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6) um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts gegenüber Baseline* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 9,8 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,33; 2,84]; p = 0,9531) (Tabelle 4-59).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) ergab einen p-Wert von 0,1096 und weist damit keinen statistisch signifikanten Hinweis einer Effektmodifikation auf.

Eine *Verschlechterung der Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6) um ≥ 15 %* zeigten zum selben Zeitpunkt im Pegcetacoplan-Arm 9,5 % der Patienten; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 11,5 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,30; 2,33]; p = 0,7233) (Tabelle 4-59).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp ergab einen p-Wert von 0,4514 und weist damit keinen statistisch signifikanten Hinweis einer Effektmodifikation auf.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (VALIANT-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere den Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

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

4.3.1.3.1.2.5 EQ-5D VAS – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-60: Operationalisierung der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
VALIANT	<p>Definition: Die EQ-5D VAS ist eine Komponente des EQ-5D-5L, ein international etabliertes und validiertes Instrument zur standardisierten Erhebung des allgemein wahrgenommenen Gesundheitszustands aus Sicht der Patienten. Bei der EQ-5D VAS bewerten die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer vertikal ausgerichteten Skala von 0–100 Punkten, wobei 0 den schlechtesten vorstellbaren und 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand repräsentiert.</p> <p>Datenerhebung: Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte zu Studienbeginn (Woche -2 der Screening-Phase) sowie in Woche 26.</p> <p>Die Auswertung basierte auf der direkten Übernahme des Skalenwerts, der als prozentuale Einschätzung des Gesundheitszustands interpretiert wurde. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren subjektiven Gesundheitszustand.</p> <p>Datenanalyse: Die maßgebliche Analyse wurde als</p>

- Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline

operationalisiert und mittels einer Responder-Analyse untersucht.

Der Behandlungseffekt (OR, RR, RD sowie zugehöriges 95 %-KI und p-Wert) wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Der p-Wert wurde auf Basis eines Wald-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn) sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts als Kovariaten.

Patienten mit einem Baseline-Wert von ≥ 85 Punkten im Hinblick auf eine Verbesserung und ≤ 15 Punkten im Hinblick auf eine Verschlechterung, die ihren Wert nicht um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert verändern können, wurden als Non-Responder betrachtet.

Analysepopulation und relevanten Datenschnitte:

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit C3G, die alle randomisierten Patienten mit C3G einschloss. Es wurde der Datenschnitt vom 12. Februar 2025 herangezogen.

Sensitivitätsanalysen:

Es wurde eine Analyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Für eine ausführliche Begründung der Sensitivitätsanalyse siehe Abschnitt 4.2.5.4. Bei den Analysen in der Gesamtpopulation wurde der Krankheitstyp ebenfalls als Kovariate im Modell berücksichtigt.

Mittels einer stetigen Analyse wurde der Endpunkt:

- Veränderung des EQ-5D VAS-Scores von Baseline zu Woche 26

untersucht.

Der Behandlungseffekt (mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert des EQ-5D VAS-Scores sowie zugehöriges 95 %-KI) wurde mithilfe eines MMRM geschätzt. Zur Berechnung des p-Wertes wurde ein t-Test mit robusten SE auf Basis der empirischen Sandwich-Kovarianzmatrix verwendet, um eine verlässliche Inferenz auch bei möglicher Fehlspezifikation der Varianzstruktur zu gewährleisten. Diese Methode ist insbesondere bei kleineren Stichprobengrößen geeignet, da sie die Unsicherheit in der Schätzung der Varianzstruktur berücksichtigt und so zu stabileren Ergebnissen führt. Eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g wurde ebenfalls berichtet.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn), den Baseline-Wert des Endpunkts, den Auswertungszeitpunkt (Visite) sowie die Interaktion zwischen Visite und Behandlung als Kovariaten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials der *EQ-5D VAS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALIANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EQ-5D VAS* hin:

- Die Erhebung des Endpunkts *EQ-5D VAS* durch den Patienten erfolgte verblindet. Dementsprechend besteht kein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- Die Analyse wurde in einer Teilpopulation von Patienten mit C3G durchgeführt, entsprechend dem zu bewertenden AWG im vorliegenden Modul 4 C. Innerhalb dieser Teilpopulation wurde das Prinzip der ITT gewahrt, indem alle eingeschlossenen Patienten entsprechend der ursprünglichen Randomisierung analysiert wurden, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung oder Therapieadhärenz.
- Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation von Patienten mit C3G wurde eine ITT-Sensitivitätsanalyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein Interaktionstest nach Indikation, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse abzusichern.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan N = 51 ^a	Placebo N = 45 ^a
EQ-5D VAS		
Baseline	42 (82,4)	39 (86,7)
Woche 26	36 (70,6)	30 (66,7)
a: ITT-Population. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS betragen in Woche 26 70,6 % im Pegcetacoplan-Arm und 66,7 % im Placebo-Arm (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	4/51 (7,8)	3/45 (6,7)	1,18 [0,28; 4,98] ^b	1,19 [0,25; 5,63] ^b	0,01 [-0,09; 0,12] ^b	0,8252 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	2/51 (3,9)	4/45 (8,9)	0,44 [0,08; 2,30] ^b	0,42 [0,07; 2,40] ^b	-0,05 [-0,15; 0,05] ^b	0,3308 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 21 (41,2 %) im Pegcetacoplan-Arm und 18 (40,0 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate.						

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 7,8 % der Patienten eine *Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores um ≥ 15 % gegenüber Baseline* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 6,7 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,18 [0,28; 4,98]; p = 0,8252) (Tabelle 4-63).

Eine *Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores um ≥ 15 %* zeigten zum selben Zeitpunkt im Pegcetacoplan-Arm 3,9 % der Patienten; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 8,9 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,44 [0,08; 2,30]; p = 0,3308) (Tabelle 4-63).

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des EQ-5D VAS-Scores von Baseline zu Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan			Placebo			Pegcetacoplan vs. Placebo	
	n	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	n	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert	SMD [95 %-KI] ^a
Veränderung des EQ-5D VAS-Scores von Baseline zu Woche 26								
Baseline	42	75,12 (19,77)	-	39	76,41 (16,69)	-	-	-
Woche 26	30	79,43 (16,25)	2,98 (2,21)	27	76,37 (18,85)	0,29 (2,34)	2,69 [-3,86; 9,25] 0,4138	0,22 [-0,31; 0,74]
Die Berechnungen basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (<i>Observed Cases</i>). Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMRM geschätzt. a: Hedges' g. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Die Analyse der *mittleren Veränderung des EQ-5D VAS-Scores gegenüber Baseline* mittels MMRM zeigte zu Woche 26 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-64).

Analyse in der Gesamtpopulation

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den *Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	4/63 (6,3)	7/61 (11,5)	0,55 [0,17; 1,80] ^b	0,52 [0,15; 1,89] ^b	-0,05 [-0,15; 0,05] ^b	0,3243 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline						
Woche 26	2/63 (3,2)	4/61 (6,6)	0,48 [0,09; 2,55] ^b	0,47 [0,08; 2,65] ^b	-0,03 [-0,11; 0,04] ^b	0,3919 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 30 (47,6 %) im Pegcetacoplan-Arm und 22 (36,1 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Tabelle 14.1.33.1.1 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 6,3 % der Patienten eine *Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts gegenüber Baseline* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 11,5 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,55 [0,17; 1,80]; p = 0,3243) (Tabelle 4-65).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) ergab einen p-Wert von 0,0437 und weist damit formal auf eine Effektmodifikation hin. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen in den Subgruppen sowie der geringen Ereigniszahl mit Nullereignissen in der pIC-MPGN-Subpopulation unter Pegcetacoplan ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses jedoch deutlich eingeschränkt.

Eine *Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts* zeigten zum selben Zeitpunkt im Pegcetacoplan-Arm 3,2 % der Patienten; unter Placebo lag der

entsprechende Anteil der Patienten bei 6,6 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,48 [0,09; 2,55]; $p = 0,3919$) (Tabelle 4-65).

Ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) wurde durchgeführt. Aufgrund der Datenverteilung konnte jedoch kein p-Wert berechnet werden, da die zugrundeliegende Modellstruktur nicht stabil war. Konkret war die negative Hesse-Matrix nicht positiv definit, ein Problem, das typischerweise bei kleinen Subgruppen oder extremen Verteilungen auftritt. Im vorliegenden Fall konnte das Modell nicht konvergieren, da in der pIC-MPGN-Subgruppe unter Pegcetacoplan und Placebo kein einziges Ereignis beobachtet wurde.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (VALIANT-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

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

4.3.1.3.1.2.6 PGIC – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-66: Operationalisierung des PGIC-Fragebogens

Studie	Operationalisierung
VALIANT	<p>Definition:</p> <p>Der PGIC-Fragebogen ist ein einfaches, patientenzentriertes Instrument zur Beurteilung des subjektiven Gesamteindrucks der Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit einer Behandlung. Dabei bewerten die Patienten die wahrgenommene Veränderung ihres allgemeinen Gesundheitszustands. Die PGIC-Skala besteht aus einer einzelnen Frage, mit der Patienten retrospektiv einschätzen, wie sich ihr Gesundheitszustand seit Beginn der Behandlung verändert</p>

hat. Dabei gibt es 7 Antwortmöglichkeiten, von „sehr starke Verschlechterung“ (1) bis „sehr starke Verbesserung“ (7).

Datenerhebung:

Die Erhebung des *PGIC-Fragebogens* erfolgte zu Studienbeginn (Woche -2 der *Screening-Phase*) sowie in Woche 26.

Die Auswertung erfolgte durch direkte Übernahme des Skalenwerts (1–7), wobei höhere Werte eine stärkere subjektiv wahrgenommene Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands anzeigen.

Datenanalyse:

Die maßgebliche Analyse wurde als

- Anteil der Patienten mit $\geq 1,05$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des *PGIC-Fragebogens* in Woche 26 gegenüber Baseline (sehr stark verbessert, stark verbessert, minimal verbessert)
- Anteil der Patienten mit $\geq 1,05$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des *PGIC-Fragebogens* in Woche 26 gegenüber Baseline (minimal verschlechtert)

operationalisiert und mittels einer Responder-Analyse untersucht.

Der Behandlungseffekt (OR, RR, RD sowie zugehöriges 95 %-KI und p-Wert) wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Der p-Wert wurde auf Basis eines Wald-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn) sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts als Kovariaten.

Patienten mit einem Baseline-Wert von $\geq 5,95$ Punkten im Hinblick auf eine Verbesserung und $\leq 1,05$ Punkten im Hinblick auf eine Verschlechterung, die ihren Wert nicht um mindestens 1,05 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert verändern konnten, wurden als Non-Responder betrachtet.

Analysepopulation und relevante Datenschnitte:

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit C3G, die alle randomisierten Patienten mit C3G einschloss. Es wurde der Datenschnitt vom 12. Februar 2025 herangezogen.

Sensitivitätsanalysen:

Es wurde eine Analyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Für eine ausführliche Begründung der Sensitivitätsanalyse siehe Abschnitt 4.2.5.4. Bei den Analysen in der Gesamtpopulation wurde der Krankheitstyp ebenfalls als Kovariate im Modell berücksichtigt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials des *PGIC-Fragebogens* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALIANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PGIC-Fragebogen* hin:

- 1) Die Erhebung des Endpunkts *PGIC-Fragebogen* durch den Patienten erfolgte verblindet. Dementsprechend besteht kein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- 3) Die Analyse wurde in einer Teilpopulation von Patienten mit C3G durchgeführt, entsprechend dem zu bewertenden AWG im vorliegenden Modul 4 C. Innerhalb dieser Teilpopulation wurde das Prinzip der ITT gewahrt, indem alle eingeschlossenen Patienten entsprechend der ursprünglichen Randomisierung analysiert wurden, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung oder Therapieadhärenz.
- 4) Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation von Patienten mit C3G wurde eine ITT-Sensitivitätsanalyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein Interaktionstest nach Indikation, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse abzusichern.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den PGIC-Fragebogen aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan N = 51 ^a	Placebo N = 45 ^a
PGIC-Fragebogen		
Woche 26	35 (68,6)	30 (66,7)
a: ITT-Population. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Rücklaufquoten für den PGIC-Fragebogen betragen in Woche 26 68,6 % im Pegcetacoplan-Arm und 66,7 % im Placebo-Arm (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit $\geq 1,05$ Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit $\geq 1,05$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline (sehr stark verbessert, stark verbessert, minimal verbessert)						
Woche 26	24/51 (47,1)	11/45 (24,4)	1,93 [1,07; 3,48]	2,77 [1,15; 6,66]	0,23 [0,04; 0,42]	0,0296
Anteil der Patienten mit $\geq 1,05$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline (minimal verschlechtert)						
Woche 26	1/51 (2,0)	1/45 (2,2)	0,88 [0,06; 13,70] ^b	0,88 [0,05; 14,49] ^b	-0,00 [-0,06; 0,05] ^b	0,9287 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 16 (31,4 %) im Pegcetacoplan-Arm und 15 (33,3 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 47,1 % der Patienten eine *Verbesserung im PGIC-Fragebogen um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts gegenüber Baseline* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 24,4 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR [95 %-KI]: 1,93 [1,07; 3,48]; $p = 0,0296$) (Tabelle 4-69).

Eine *Verschlechterung im PGIC-Fragebogen um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts* zeigten zum selben Zeitpunkt im Pegcetacoplan-Arm 2,0 % der Patienten; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 2,2 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,06; 13,70]; $p = 0,9287$) (Tabelle 4-69).

Analyse in der Gesamtpopulation

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit $\geq 1,05$ Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit $\geq 1,05$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline (sehr stark verbessert, stark verbessert, minimal verbessert)						
Woche 26	29/63 (46,0)	16/61 (26,2)	1,76 [1,06; 2,90]	2,41 [1,13; 5,16]	0,20 [0,03; 0,37]	0,0275
Anteil der Patienten mit $\geq 1,05$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline (minimal verschlechtert)						
Woche 26	1/63 (1,6)	1/61 (1,6)	0,97 [0,06; 15,14] ^b	0,97 [0,06; 15,83] ^b	-0,00 [-0,04; 0,04] ^b	0,9817 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 21 (33,3 %) im Pegcetacoplan-Arm und 19 (31,1 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Tabelle 14.1.32.1.1 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 46,0 % der Patienten eine *Verbesserung des PGIC-Fragebogens um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts gegenüber Baseline* auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 26,2 %. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR [95 %-KI]: 1,76 [1,06; 2,90]; $p = 0,0275$) (Tabelle 4-70).

Der Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) ergab einen p-Wert von 0,5328 und weist damit keinen statistisch signifikanten Hinweis einer Effektmodifikation auf.

Eine *Verschlechterung des PGIC-Fragebogens um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts* zeigten zum selben Zeitpunkt im Pegcetacoplan-Arm 1,6 % der Patienten; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 1,6 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,06; 15,14]; $p = 0,9817$) (Tabelle 4-70).

Ein Interaktionstest nach Krankheitstyp wurde nicht durchgeführt, da in keiner Subgruppe mehr als 10 Ereignisse beobachtet wurden.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (VALIANT-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere den Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

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

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 KDQOL-Fragebogen – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-71: Operationalisierung des KDQOL-Fragebogens

Studie	Operationalisierung
VALIANT	<p>Definition:</p> <p>Der KDQOL-Fragebogen ist ein validiertes, speziell für dialysepflichtige Patienten mit Nierenversagen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erfassung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und deren Auswirkungen auf den Alltag.</p>

Die KDQOL-Skala umfasst 36 *Items*, die sich auf eine generische SF-12-Skala sowie 3 krankheitsspezifische Subskalen zu Belastung, Symptomen und Auswirkungen der Nierenkrankheit verteilen. Die Antworten erfolgen auf Likert-ähnlichen Skalen.

Datenerhebung:

Die Erhebung des *KDQOL-Fragebogens* erfolgte zu Studienbeginn (Woche -2 der *Screening-Phase*) sowie in Woche 26.

Die Auswertung erfolgte durch direkte Übernahme der Skalenwerte, die auf eine Skala von 0 (schlechteste) bis 100 (beste wahrgenommene Lebensqualität) transformiert wurden.

Datenanalyse:

Die maßgebliche Analyse wurde für den Gesamtscore sowie jede Subskala als:

- Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des *KDQOL-Fragebogens* in Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des *KDQOL-Fragebogens* in Woche 26 gegenüber Baseline

operationalisiert und mittels einer Responder-Analyse untersucht.

Der Behandlungseffekt (OR, RR, RD sowie zugehöriges 95 %-KI und p-Wert) wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Der p-Wert wurde auf Basis eines Wald-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn) sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts als Kovariaten.

Patienten mit einem Baseline-Wert von ≥ 85 Punkten im Hinblick auf eine Verbesserung und ≤ 15 Punkten im Hinblick auf eine Verschlechterung, die ihren Wert nicht um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert verändern konnten, wurden als Non-Responder betrachtet.

Analysepopulation und relevanten Datenschnitte:

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit C3G, die alle randomisierten Patienten mit C3G einschloss. Es wurde der Datenschnitt vom 12. Februar 2025 herangezogen.

Sensitivitätsanalysen:

Es wurde eine Analyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Für eine ausführliche Begründung der Sensitivitätsanalyse siehe Abschnitt 4.2.5.4. Bei den Analysen in der Gesamtpopulation wurde der Krankheitstyp ebenfalls als Kovariate im Modell berücksichtigt

Mittels stetiger Analysen wurde für jede Subskala der Endpunkt:

- Veränderung des *KDQOL-Fragebogens* von Baseline zu Woche 26

untersucht.

Der Behandlungseffekt (mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert des *KDQOL-Fragebogen-Scores* sowie zugehöriges 95 %-KI) wurde mithilfe eines MMRM geschätzt. Zur Berechnung der p-Werte wurde ein t-Test mit robusten SE auf Basis der empirischen Sandwich-Kovarianzmatrix verwendet, um eine verlässliche Inferenz auch bei möglicher Fehlspezifikation der Varianzstruktur zu gewährleisten. Diese Methode ist insbesondere bei kleineren Stichprobengrößen geeignet, da sie die Unsicherheit in der Schätzung der Varianzstruktur berücksichtigt und so zu stabileren Ergebnissen führt.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn), den Baseline-Wert des Endpunkts, den Auswertungszeitpunkt (Visite) sowie die Interaktion zwischen Visite und Behandlung als Kovariaten. Bei dem Endpunkt (primärer

Studienendpunkt) wurde das Modell gemäß dem SAP zusätzlich um die Variable Verwendung von Immunsuppressiva zu Baseline adjustiert. Eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g wurde ebenfalls berichtet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials des *KDQOL-Fragebogens* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALIANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunkts *KDQOL-Fragebogen* hin:

- Die Erhebung des Endpunkts *KDQOL-Fragebogen* durch den Patienten erfolgte verblindet. Dementsprechend besteht kein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- Die Analyse wurde in einer Teilpopulation von Patienten mit C3G durchgeführt, entsprechend dem zu bewertenden AWG im vorliegenden Modul 4 C. Innerhalb dieser

Teilpopulation wurde das Prinzip der ITT gewahrt, indem alle eingeschlossenen Patienten entsprechend der ursprünglichen Randomisierung analysiert wurden, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung oder Therapieadhärenz.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation von Patienten mit C3G wurde eine ITT-Sensitivitätsanalyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein Interaktionstest nach Indikation, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse abzusichern.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-73: Rücklaufquoten für den *KDQOL-Fragebogen* aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan N = 51 ^a	Placebo N = 45 ^a
KDQOL-Fragebogen		
Baseline	48 (94,1)	41 (91,1)
Woche 26	39 (76,5)	34 (75,6)
a: ITT-Population. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Rücklaufquoten für den *KDQOL-Fragebogen* betragen in Woche 26 76,5 % im Pegcetacoplan-Arm und 75,6 % im Placebo-Arm (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des KDQOL-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des KDQOL-Fragebogen-Gesamtscores						
Woche 26	3/51 (5,9)	1/45 (2,2)	2,65 [0,29; 24,55] ^b	2,75 [0,28; 27,42] ^b	0,04 [-0,04; 0,11] ^b	0,3917 ^b

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

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des KDQOL-Fragebogen-Gesamtscores						
Woche 26	6/51 (11,8)	2/45 (4,4)	2,65 [0,56; 12,46] ^b	2,07 [0,34; 12,53]	0,12 [-0,15; 0,39]	0,2181 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Krankheitslast der Nierenkrankheit						
Woche 26	6/51 (11,8)	5/45 (11,1)	1,06 [0,35; 3,24] ^b	1,01 [0,24; 4,27]	0,00 [-0,14; 0,14]	0,9201 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Krankheitslast der Nierenkrankheit						
Woche 26	11/51 (21,6)	7/45 (15,6)	1,39 [0,59; 3,27] ^b	1,27 [0,38; 4,31]	0,06 [-0,24; 0,36]	0,4557 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Symptome und Probleme der Nierenkrankheit						
Woche 26	5/51 (9,8)	2/45 (4,4)	2,21 [0,45; 10,82] ^b	2,34 [0,43; 12,69] ^b	0,05 [-0,05; 0,16] ^b	0,3295 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Symptome und Probleme der Nierenkrankheit						
Woche 26	6/51 (11,8)	0/45 (0,0)	11,50 [0,67; 198,60] ^b	13,00 [0,71; 237,60] ^b	0,12 [0,03; 0,21] ^b	0,0929 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Auswirkungen der Nierenkrankheit						
Woche 26	6/51 (11,8)	2/45 (4,4)	2,65 [0,56; 12,46] ^b	2,87 [0,55; 14,99] ^b	0,07 [-0,03; 0,18] ^b	0,2181 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Auswirkungen der Nierenkrankheit						
Woche 26	8/51 (15,7)	7/45 (15,6)	1,02 [0,40; 2,58]	1,02 [0,31; 3,36]	0,00 [-0,19; 0,20]	0,9734
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Körperliche Komponente (PCS)						
Woche 26	1/51 (2,0)	0/45 (0,0)	2,65 [0,11; 63,56] ^b	2,70 [0,11; 68,03] ^b	0,02 [-0,02; 0,06] ^b	0,5470 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Körperliche Komponente (PCS)						
Woche 26	0/51 (0,0)	0/45 (0,0)	0,88 [0,02; 43,69] ^b	0,88 [0,02; 45,44] ^b	-0,00 [-0,00; 0,00] ^b	0,9509 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Geistige Komponente (MCS)						
Woche 26	2/51 (3,9)	3/45 (6,7)	0,59 [0,10; 3,36] ^b	0,57 [0,09; 3,58] ^b	-0,03 [-0,12; 0,06] ^b	0,5509 ^b

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Geistige Komponente (MCS)						
Woche 26	4/51 (7,8)	1/45 (2,2)	3,53 [0,41; 30,43] ^b	1,81 [0,15; 21,73]	0,07 [-0,19; 0,32]	0,2512 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 13 (25,5 %) im Pegcetacoplan-Arm und 13 (28,9 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 5,9 % der Patienten eine Verbesserung im *KDQOL-Fragebogen-Gesamtscore* um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts gegenüber Baseline auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 2,2 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,65 [0,29; 24,55]; $p = 0,3917$) (Tabelle 4-74).

Eine *Verschlechterung im KDQOL-Fragebogen-Gesamtscore* um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts zeigten zum selben Zeitpunkt im Pegcetacoplan-Arm 11,8 % der Patienten; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 4,4 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,65 [0,56; 12,46]; $p = 0,2181$) (Tabelle 4-74).

Die Responderanalysen zur *Verschlechterung oder Verbesserung gegenüber Baseline* zeigten für die Subskalen des *KDQOL-Fragebogen* zu Woche 26 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-74).

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des KDQOL-Fragebogens von Baseline zu Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan				Placebo				Pegcetacoplan vs. Placebo	
	n ^a	MW (SD) Auswertepunkt ^a	N k (%) ^b	LS-MW (SE) ^b	n ^a	MW (SD) Auswertepunkt ^a	N k (%) ^b	LS-MW (SE) ^b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %-KI] ^c
Veränderung des KDQOL-Fragebogens von Baseline zu Woche 26										
Baseline	48	79,78 (14,55)	-	-	41	81,89 (15,22)	-	-	-	-
Woche 26	38	80,26 (15,98)	51 13 (25,5)	-1,41 (1,76)	32	81,11 (13,97)	45 13 (28,9)	-1,95 (1,97)	0,54 [-4,67; 5,75] 0,8387	0,04 [-0,36; 0,44]
a: n und MW (SD) basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (<i>Observed Cases</i>). b: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels eines MMRM auf Basis der Daten mit MI geschätzt. c: Hedges' g. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.										

Die Analyse der *mittleren Veränderung des KDQOL-Fragebogens gegenüber Baseline* mittels MMRM zeigte zu Woche 26 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-75).

Analyse in der Gesamtpopulation

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den *Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des KDQOL-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, *alle Patienten*

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des KDQOL-Fragebogens						
Woche 26	5/63 (7,9)	3/61 (4,9)	1,61 [0,40; 6,46] ^b	1,67 [0,38; 7,30] ^b	0,03 [-0,06; 0,12] ^b	0,4990 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des KDQOL-Fragebogens						
Woche 26	6/63 (9,5)	2/61 (3,3)	2,90 [0,61; 13,84] ^b	3,11 [0,60; 16,03] ^b	0,06 [-0,02; 0,15] ^b	0,1806 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Krankheitslast der Nierenkrankheit						
Woche 26	8/63 (12,7)	7/61 (11,5)	1,11 [0,43; 2,87] ^b	1,46 [0,43; 4,96]	0,03 [-0,08; 0,15]	0,8347 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Krankheitslast der Nierenkrankheit						
Woche 26	12/63 (19,1)	10/61 (16,4)	1,16 [0,54; 2,49] ^b	1,31 [0,44; 3,87]	0,07 [-0,20; 0,33]	0,6994 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Symptome und Probleme der Nierenkrankheit						
Woche 26	6/63 (9,5)	5/61 (8,2)	1,16 [0,37; 3,61] ^b	1,18 [0,34; 4,09] ^b	0,01 [-0,09; 0,11] ^b	0,7953 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Symptome und Probleme der Nierenkrankheit						
Woche 26	6/63 (9,5)	0/61 (0,0)	12,59 [0,72; 218,84] ^b	13,90 [0,77; 252,40] ^b	0,10 [0,02; 0,17] ^b	0,0820 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Symptome Auswirkungen der Nierenkrankheit						
Woche 26	8/63 (12,7)	5/61 (8,2)	1,55 [0,54; 4,47] ^b	1,63 [0,50; 5,29] ^b	0,05 [-0,06; 0,15] ^b	0,4185 ^b

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Auswirkungen der Nierenkrankheit						
Woche 26	9/63 (14,3)	7/61 (11,5)	1,19 [0,48; 2,93]	1,27 [0,41; 3,98]	0,02 [-0,08; 0,12]	0,7034
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Körperliche Komponente (PCS)						
Woche 26	2/63 (3,2)	2/61 (3,3)	0,97 [0,14; 6,66] ^b	0,97 [0,13; 7,09] ^b	-0,00 [-0,06; 0,06] ^b	0,9738 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Körperliche Komponente (PCS)						
Woche 26	0/63 (0,0)	1/61 (1,6)	0,32 [0,01; 7,78] ^b	0,32 [0,01; 7,95] ^b	-0,02 [-0,05; 0,02] ^b	0,4862 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Geistige Komponente (MCS)						
Woche 26	2/63 (3,2)	3/61 (4,9)	0,65 [0,11; 3,73] ^b	0,63 [0,10; 3,93] ^b	-0,02 [-0,09; 0,05] ^b	0,6248 ^b
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) in der KDQOL-Subskala Geistige Komponente (MCS)						
Woche 26	4/63 (6,3)	2/61 (3,3)	1,94 [0,37; 10,19] ^b	1,23 [0,15; 10,09]	0,02 [-0,19; 0,23]	0,4353 ^b
Die Anzahl der Patienten mit imputierten Werten betrug 20 (31,8 %) im Pegcetacoplan-Arm und 16 (26,2 %) im Placebo-Arm. a: ITT-Population. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: Tabelle 14.1.24.1.1 [76], Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Woche 26 wiesen im Pegcetacoplan-Arm 7,9 % der Patienten eine Verbesserung im KDQOL-Fragebogen-Gesamtscore um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts gegenüber Baseline auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 4,9 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,61 [0,40; 6,46]; p = 0,4990 Tabelle 4-76).

Ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (siehe Anhang 4-G) wurde nicht durchgeführt, da in keiner Subgruppe mehr als 10 Ereignisse beobachtet wurden.

Eine Verschlechterung im KDQOL-Fragebogen-Gesamtscore um ≥ 15 % des Gesamtskalenwerts zeigten zum selben Zeitpunkt im Pegcetacoplan-Arm 9,5 % der Patienten; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patienten bei 3,3 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,90 [0,61; 13,84]; p = 0,1806) (Tabelle 4-76).

Ein Interaktionstest nach Krankheitstyp wurde nicht durchgeführt, da in keiner Subgruppe mehr als 10 Ereignisse beobachtet wurden.

Die Responderanalysen zur *Verschlechterung oder Verbesserung um $\geq 15\%$ des Gesamtskalenwerts gegenüber Baseline* zeigten für die Subskalen des *KDQOL-Fragebogen zu Woche 26* keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-76).

Interaktionstesten nach Krankheitstyp wurden nicht durchgeführt, da in keiner Subgruppe mehr als 10 Ereignisse beobachtet wurden.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (VALIANT-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere den Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

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

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-77: Operationalisierung der Endpunkte zu Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
VALIANT	<p>Definition: UE umfassen jegliche ungünstigen oder ungewollten Zeichen (einschließlich abnormaler Laborparameter), Symptome oder Erkrankungen, die im Studienzeitraum bei einem Studienteilnehmer auftreten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht.</p>

Datenerhebung:

Es wurden alle *UE* berücksichtigt, die nach Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten und bis zu 56 Tage nach der letzten Dosis entweder neu auftraten, in ihrer Häufigkeit zunahmen oder sich im Schweregrad verschlechterten. Die Datenerfassung umfasste jedoch alle *UE*, unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens.

Die folgende Bewertungsskala wurde verwendet, um den Schweregrad von *UE* zu beurteilen:

- Leicht: Das Ereignis verursacht leichte oder vorübergehende Beschwerden, die keine medizinische Intervention oder Behandlung erfordern und den Alltag nicht einschränken oder beeinträchtigen (z. B. Schlaflosigkeit, leichter Kopfschmerz).
- Mittelschwer: Das Ereignis ist so ausgeprägt, dass es den Alltag einschränkt oder beeinträchtigt und möglicherweise eine medizinische Behandlung erforderlich macht (z. B. fieberhafte Erkrankung, die eine orale Medikation erfordert).
- Schwer: Das Ereignis führt zu erheblichen Symptomen, die normale Alltagsaktivitäten unmöglich machen, und kann eine Hospitalisierung oder invasive Maßnahmen erforderlich machen (z. B. Anämie, die eine Bluttransfusion notwendig macht).

Als *SUE* wurden alle *UE* berücksichtigt, die zu einem der folgenden Ergebnisse führten:

- Tod
- Lebensbedrohung
- Stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- Anhaltende oder erhebliche Behinderung bzw. Beeinträchtigung der Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen,
- Angeborene Fehlbildung oder Geburtsfehler

Alle *SUE* mussten spätestens innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden.

Alle gemeldeten *UE* wurden mit MedDRA 26.0 kodiert und nach SOC und PT zusammengefasst.

Datenanalyse:

Die maßgebliche Analyse der *UE* wurde wie folgt operationalisiert und mittels Responder-Analysen untersucht:

- *Gesamtraten:*
 - *Jegliche UE*
 - *Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)*
 - *Schwerwiegende UE (SUE)*
 - *UE, die zum Therapieabbruch führten* (nur deskriptive Darstellung)
- *UE aufgeteilt nach SOC und PT (UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv):*
 - *Jegliche UE, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind*
 - *Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind*
 - *SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind*
 - *UE, die zum Therapieabbruch führten* (nur deskriptive Darstellung)
- *UE von besonderem Interesse, die a priori definiert wurden als:*
 - *Thrombozytopenie* (definiert anhand der PT Thrombozytopenie)
 - *Schwerwiegende Infektionen* (definiert anhand der SOC-Infektionen und parasitäre Erkrankungen, die als schwerwiegend bewertet wird)
 - *Hypersensitivität* (definiert anhand der standardisierten MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Query (SMQ)) Hypersensitivität)

- *Schwerwiegende akute Nierenschädigung* (definiert anhand der PT Akute Nierenschädigung, die als schwerwiegend nach SMQ bewertet wird)

wurden dargestellt nach Schweregrad:

- *Jegliche UE*
- *Schwer*
- *Schwerwiegend*

Der Behandlungseffekt (OR, RR, RD sowie zugehöriges 95 %-KI und p-Wert) wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Der p-Wert wurde auf Basis eines Wald-Tests berechnet. Die Analyse erfolgte unadjustiert. Als Kovariate erfasste das Modell nur die Behandlung. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.

Neben der Behandlung umfasste das Modell die Studien-Stratifizierungsfaktoren (Patienten mit Rezidiv nach Transplantation vs. ohne Transplantation; Patienten mit vs. ohne Nierenbiopsie zu Studienbeginn) sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts als Kovariaten.

Analysepopulation und relevante Datenschnitte:

Die Analysen beruhen auf dem SAS, das alle randomisierten Patienten mit C3G einschloss, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurde der Datenschnitt vom 12. Februar 2025 herangezogen.

Sensitivitätsanalysen:

Es wurde eine Analyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Für eine ausführliche Begründung der Sensitivitätsanalyse siehe Abschnitt 4.2.5.4. Bei den Analysen in der Gesamtpopulation wurde der Krankheitstyp ebenfalls als Kovariate im Modell berücksichtigt.

Gemäß Dossiervorlage wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Ereignisse ausgeschlossen wurden, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Anhang 4-G dargestellt.

Hierfür wurden folgende PT nach MedDRA aus den Analysen ausgeschlossen:

- *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*
 - *PT: Müdigkeit*
 - *PT: Periphere Ödeme*
- *SOC Herzerkrankungen*
 - *PT: Linksherzinsuffizienz*
- *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*
 - *PT: Hyperkalzämie*
 - *PT: Metabolische Azidose*
 - *PT: Hyperlipidämie*
 - *PT: Vitamin-D-Mangel*
 - *PT: Hypophosphatämie*
- *SOC Untersuchungen*
 - *PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*
 - *PT: Bikarbonat erniedrigt*
 - *PT: Cholesterin im Blut erhöht*
 - *PT: Kreatinin im Blut erhöht*
 - *PT: Kalium im Blut erhöht*
- *SOC Nieren- und Harnwegserkrankungen*
 - *PT: Akutes Nierenversagen*
 - *PT: Harninkontinenz*
 - *PT: Nierenzyste*
 - *PT: Nierenhämatom*

<ul style="list-style-type: none"> • SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <ul style="list-style-type: none"> ○ PT: Anämie
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALIANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit hin:

- Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist bei den Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vordefiniert waren.
- Das SAS entspricht zu 100 % der ITT-Population.
- Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

- Die Endpunkte *schwere UE* und *SUE* wurden durch objektive Kriterien definiert, dadurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse ausgeschlossen werden.
- Die Analyse wurde in einer Teilpopulation von Patienten mit C3G durchgeführt, entsprechend dem zu bewertenden AWG im vorliegenden Modul 4 C. Innerhalb dieser Teilpopulation wurde das Prinzip der ITT gewahrt, indem alle eingeschlossenen Patienten entsprechend der ursprünglichen Randomisierung analysiert wurden, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung oder Therapieadhärenz.
- Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation von Patienten mit C3G wurde eine ITT-Sensitivitätsanalyse in der Gesamtpopulation durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein Interaktionstest nach Indikation, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse abzusichern.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Überblick über die Analysen *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
Jegliche UE						
Woche 26	42/51 (82,3)	42/45 (93,3)	0,88 [0,76; 1,02]	0,33 [0,08; 1,32]	-0,11 [-0,24; 0,02]	0,1000
Schwere UE						
Woche 26	2/51 (3,9)	3/45 (6,7)	0,59 [0,10; 3,36]	0,57 [0,09; 3,58]	-0,03 [-0,12; 0,06]	0,5509
SUE						
Woche 26	5/51 (9,8)	4/45 (8,9)	1,10 [0,32; 3,86]	1,11 [0,28; 4,43]	0,01 [-0,11; 0,13]	0,8781
UE, die zum Therapieabbruch führten						
Woche 26	2/51 (3,9)	2/45 (4,4)	0,88 [0,13; 6,01]	0,88 [0,12; 6,50]	-0,01 [-0,09; 0,08]	0,8983
UE, die zum Tod führten						
Woche 26	1/51 (2,0)	0/45 (0,0)	2,65 [0,11; 63,56]	2,70 [0,11; 68,03]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,5470

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
a: Safety-Population						
Quelle: Zusatzanalysen [77]						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bis Woche 26 trat bei 82,3 % der Patienten im Pegcetacoplan-Arm und 93,3 % der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein *UE* auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,76; 1,02]; p = 0,1000).

Für das Auftreten von *schweren UE* (RR [95 %-KI]: 0,59 [0,10; 3,36]; p = 0,5509), *SUE* (RR [95 %-KI]: 1,10 [0,32; 3,86]; p = 0,8781) und *UE*, die zum Therapieabbruch führten (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,13; 6,01]; p-Wert = 0,8983), zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-79).

Bis Woche 26 trat bei einem Patienten (2,0 %) im Pegcetacoplan-Arm ein *UE* auf, das zum Tod führte. Ein Patient verstarb infolge einer COVID-19-Pneumonie. Gemäß Meldepflicht wurde dieses Ereignis als nicht im Zusammenhang mit Pegcetacoplan stehend eingestuft.

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die a priori definiert wurden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, *Patienten mit C3G*

Endpunkt Zeitpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
Infektionen						
<i>Jegliche UE von besonderem Interesse</i>						
Woche 26	1/51 (2,0)	0/45 (0,0)	2,65 [0,11; 63,56]	2,70 [0,11; 68,03]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,5470
<i>Schwerwiegende UE von besonderem Interesse</i>						
Woche 26	1/51 (2,0)	0/45 (0,0)	2,65 [0,11; 63,56]	2,70 [0,11; 68,03]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,5470
<i>Schwere UE von besonderem Interesse</i>						
Woche 26	1/51 (2,0)	0/45 (0,0)	2,65 [0,11; 63,56]	2,70 [0,11; 68,03]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,5470
<i>UE von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führten</i>						
Woche 26	0/51 (0,0)	0/45 (0,0)	0,88 [0,02; 43,69]	0,88 [0,02; 45,44]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9509
Hypersensibilität						

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

	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert
Jegliche UE von besonderem Interesse						
Woche 26	1/51 (2,0)	0/45 (0,0)	2,65 [0,11; 63,56]	2,70 [0,11; 68,03]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,5470
Schwerwiegende UE von besonderem Interesse						
Woche 26	0/51 (0,0)	0/45 (0,0)	0,88 [0,02; 43,69]	0,88 [0,02; 45,44]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9509
Schwere UE von besonderem Interesse						
Woche 26	0/51 (0,0)	0/45 (0,0)	0,88 [0,02; 43,69]	0,88 [0,02; 45,44]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9509
UE von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führten						
Woche 26	0/51 (0,0)	0/45 (0,0)	0,88 [0,02; 43,69]	0,88 [0,02; 45,44]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9509
Akute Nierenschädigung						
Jegliche UE von besonderem Interesse						
Woche 26	0/51 (0,0)	1/45 (2,2)	0,29 [0,01; 7,06]	0,29 [0,01; 7,25]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,4511
Schwerwiegende UE von besonderem Interesse						
Woche 26	0/51 (0,0)	1/45 (2,2)	0,29 [0,01; 7,06]	0,29 [0,01; 7,25]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,4511
Schwere UE von besonderem Interesse						
Woche 26	0/51 (0,0)	1/45 (2,2)	0,29 [0,01; 7,06]	0,29 [0,01; 7,25]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,4511
UE von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führten						
Woche 26	0/51 (0,0)	1/45 (2,2)	0,29 [0,01; 7,06]	0,29 [0,01; 7,25]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,4511
Thrombozytopenie						
Jegliche UE von besonderem Interesse						
Woche 26	0/51 (0,0)	1/45 (2,2)	0,29 [0,01; 7,06]	0,29 [0,01; 7,25]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,4511
Schwerwiegende UE von besonderem Interesse						
Woche 26	0/51 (0,0)	0/45 (0,0)	0,88 [0,02; 43,69]	0,88 [0,02; 45,44]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9509
Schwere UE von besonderem Interesse						
Woche 26	0/51 (0,0)	0/45 (0,0)	0,88 [0,02; 43,69]	0,88 [0,02; 45,44]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9509
UE von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führten						
Woche 26	0/51 (0,0)	0/45 (0,0)	0,88 [0,02; 43,69]	0,88 [0,02; 45,44]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9509
a: Safety-Population						
Quelle: Zusatzanalysen [77]						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bei den *UE von besonderem Interesse*, die a priori definiert und nach Schweregrad analysiert wurden, zeigte sich bis Woche 26 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-80).

4.3.1.3.1.4.3 Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, *Patienten mit C3G*

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
<i>Gesamt</i>	23/51 (45,1)	24/45 (53,3)	0,85 [0,56; 1,27]	0,72 [0,32; 1,61]	-0,08 [-0,28; 0,12]	0,4203
<i>PT: Fieber</i>	9/51 (17,6)	3/45 (6,7)	2,65 [0,76; 9,18]	3,00 [0,76; 11,86]	0,11 [-0,02; 0,24]	0,1250
<i>PT: Schwellung an der Injektionsstelle</i>	2/51 (3,9)	5/45 (11,1)	0,35 [0,07; 1,73]	0,33 [0,06; 1,77]	-0,07 [-0,18; 0,03]	0,1992
<i>PT: Schmerzen an der Injektionsstelle</i>	1/51 (2,0)	5/45 (11,1)	0,18 [0,02; 1,45]	0,16 [0,02; 1,43]	-0,09 [-0,19; 0,01]	0,1070
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
<i>Gesamt</i>	23/51 (45,1)	21/45 (46,7)	0,97 [0,63; 1,49]	0,94 [0,42; 2,10]	-0,02 [-0,22; 0,18]	0,8776
<i>PT: Nasopharyngitis</i>	8/51 (15,7)	6/45 (13,3)	1,18 [0,44; 3,13]	1,21 [0,39; 3,80]	0,02 [-0,12; 0,16]	0,7451
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
<i>Gesamt</i>	16/51 (31,4)	13/45 (28,9)	1,09 [0,59; 2,00]	1,13 [0,47; 2,70]	0,02 [-0,16; 0,21]	0,7918
<i>PT: Erbrechen</i>	3/51 (5,9)	5/45 (11,1)	0,53 [0,13; 2,09]	0,50 [0,11; 2,22]	-0,05 [-0,16; 0,06]	0,3643
<i>PT: Diarrhö</i>	2/51 (3,9)	5/45 (11,1)	0,35 [0,07; 1,73]	0,33 [0,06; 1,77]	-0,07 [-0,18; 0,03]	0,1992
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
<i>Gesamt</i>	11/51 (21,6)	6/45 (13,3)	1,62 [0,65; 4,02]	1,79 [0,60; 5,31]	0,08 [-0,07; 0,23]	0,3004
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
<i>Gesamt</i>	10/51 (19,6)	7/45 (15,6)	1,26 [0,52; 3,04]	1,32 [0,46; 3,83]	0,04 [-0,11; 0,19]	0,6056

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

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
<i>Gesamt</i>	8/51 (15,7)	8/45 (17,8)	0,88 [0,36; 2,16]	0,86 [0,29; 2,52]	-0,02 [-0,17; 0,13]	0,7838
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
<i>Gesamt</i>	8/51 (15,7)	10/45 (22,2)	0,71 [0,31; 1,63]	0,65 [0,23; 1,83]	-0,07 [-0,22; 0,09]	0,4157
<i>PT: Kopfschmerzen</i>	7/51 (13,7)	7/45 (15,6)	0,88 [0,34; 2,32]	0,86 [0,28; 2,68]	-0,02 [-0,16; 0,12]	0,7999
SOC: Untersuchungen						
<i>Gesamt</i>	8/51 (15,7)	8/45 (17,8)	0,88 [0,36; 2,16]	0,86 [0,29; 2,52]	-0,02 [-0,17; 0,13]	0,7838
SOC: Augenerkrankungen						
<i>Gesamt</i>	7/51 (13,7)	4/45 (8,9)	1,54 [0,48; 4,93]	1,63 [0,44; 5,98]	0,05 [-0,08; 0,17]	0,4634
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
<i>Gesamt</i>	7/51 (13,7)	9/45 (20,0)	0,69 [0,28; 1,69]	0,64 [0,22; 1,88]	-0,06 [-0,21; 0,09]	0,4137
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
<i>Gesamt</i>	6/51 (11,8)	8/45 (17,8)	0,66 [0,25; 1,76]	0,62 [0,20; 1,94]	-0,06 [-0,20; 0,08]	0,4088
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
<i>Gesamt</i>	4/51 (7,8)	6/45 (13,3)	0,59 [0,18; 1,95]	0,55 [0,15; 2,10]	-0,05 [-0,18; 0,07]	0,3861
Für die Codierung der <i>UE</i> wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Es werden nur Ereignisse dargestellt, die in mindestens einer Behandlungsgruppe bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind. a: Safety-Population Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die Analysen der *UE nach SOC und PT* ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-81).

Zu Woche 26 traten keine *schweren UE nach SOC und PT* in mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
<i>Gesamt</i>	1/51 (2,0)	3/45 (6,7)	0,29 [0,03; 2,73]	0,28 [0,03; 2,79]	-0,05 [-0,13; 0,04]	0,2815
Für die Codierung der UE wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Es werden nur Ereignisse dargestellt, die in mindestens einer Behandlungsgruppe bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind. a: Safety-Population. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die Analysen der *SUE nach SOC und PT* in mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
<i>Gesamt</i>	1/51 (2,0)	0/45 (0,0)
<i>Reaktion an der Infusionsstelle</i>	1/51 (2,0)	0/45 (0,0)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
<i>Gesamt</i>	0/51 (0,0)	1/45 (2,2)
<i>Exposition der Mutter während der Schwangerschaft</i>	0/51 (0,0)	1/45 (2,2)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
<i>Gesamt</i>	0/51 (0,0)	1/45 (2,2)
<i>akute Nierenschädigung</i>	0/51 (0,0)	1/45 (2,2)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
<i>Gesamt</i>	1/51 (2,0)	0/45 (0,0)
<i>Respiratorische Insuffizienz</i>	1/51 (2,0)	0/45 (0,0)

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)
Für die Codierung der <i>UE</i> wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. a: Safety-Population Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden in beiden Armen jeweils zweimal berichtet (Pegcetacoplan: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Reaktion an der Infusionsstelle und SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT Respiratorische Insuffizienz; Placebo: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, PT Exposition der Mutter während der Schwangerschaft und SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT Akute Nierenschädigung) (Tabelle 4-83).

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (VALIANT-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere den Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

¹⁶ unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-84 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Geographische Region	FMU-uPCR zu Baseline	eGFR zu Baseline	Baseline C3- Konzentration	Einsatz von Immunsuppressiva	Renale Biopsie zu Baseline
Morbidität									
<i>FMU-uPCR</i>	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>eGFR</i>	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Kombinierter renaler Endpunkt</i>	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Intensität der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie</i>	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Serum-C3-Konzentration</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>FACIT-Fatigue-Fragebogen</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>WPAI-Fragebogen Frage 6</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>EQ-5D VAS</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>PGIC-Fragebogen</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
<i>KDQOL-Fragebogen</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit									
<i>UE</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-85 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Interaktionstests (Tabelle 4-85) und Subgruppenanalysen (Tabelle 4-86) für die Studie VALIANT dargestellt, dabei entspricht die Reihenfolge der Endpunkte derer in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Folgende Subgruppenanalysen waren in der Studie VALIANT präspezifiziert und sind gemäß Dossiervorlage gefordert:

- Alter (Jugendliche (12 bis 17 Jahre) vs. Erwachsene (≥ 18 Jahre))
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Ethnizität (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier)

- Geographische Region (USA vs. Rest der Welt)
- FMU-uPCR zu Baseline ($< 3.000 \text{ mg/g}$ vs. $\geq 3.000 \text{ mg/g}$)
- eGFR zu Baseline ($< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ vs. $\geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)
- Baseline C3-Konzentration (Niedrig vs. Normal)
- Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline (Ja vs. Nein)
- Renale Biopsie zu Baseline (Ja vs. Nein)

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

Tabelle 4-85: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus der Studie VALIANT, *Patienten mit C3G*

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Geographische Region	FMU-uPCR zu Baseline	eGFR zu Baseline	Baseline C3-Konzentration	Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline	Renale Biopsie zu Baseline
Morbidität									
Veränderung der Nierenfunktion									
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline	0,7179	NA	0,6882	0,0882	NA	0,9067	0,0184	0,9829	0,9784
Anteil der Patienten mit FMU-uPCR $< 0,88$ g/g in Woche 26	0,4277	0,2002	0,9846	0,7536	0,2610	0,6091	0,1210	0,0912	0,3236
Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24	0,6239	0,0349	0,2242	0,1465	0,3574	0,5881	0,0552	0,6549	0,5667
Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR ($\leq 15\%$ Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline	0,4385	0,8905	0,5535	0,4220	0,4822	0,2803	0,0416	0,7141	0,2422
Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR ($\leq 15\%$ Reduktion) und $\geq 50\%$ Reduktion in der	0,7489	NA	NA	0,4133	NA	0,5632	NA	0,6634	0,4288

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Geographische Region	FMU-uPCR zu Baseline	eGFR zu Baseline	Baseline C3-Konzentration	Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline	Renale Biopsie zu Baseline
<i>FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</i>									
<i>Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline</i>	0,6101	0,0204	0,7229	0,1330	0,8181	0,1200	0,0484	0,6068	0,4004
<i>Krankheitsaktivität basierend auf systemischen und lokalen Inflammationsmarkern</i>									
<i>Anteil der Patienten mit einer Abnahme der C3c-Färbung um mindestens 2 Größenordnungen in Woche 26 gegenüber Baseline</i>	k.A.	0,5287	NA	NA	NA	0,4757	NA	0,4981	k.A.
<i>Anteil der Patienten ohne C3c-Färbung in Woche 26</i>	k.A.	0,9232	NA	NA	NA	0,8530	NA	0,9917	k.A.
<i>Anteil der Patienten mit einer Serum-C3-Konzentration unterhalb der LLN zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN zu Woche 26 erreichen</i>	0,8468	NA	NA	NA	NA	1,0000	k.A.	NA	0,6147
<i>FACIT-Fatigue-Fragebogen</i>									
<i>Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte</i>	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da in den relevanten Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten enthalten waren.								

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Geographische Region	FMU-uPCR zu Baseline	eGFR zu Baseline	Baseline C3-Konzentration	Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline	Renale Biopsie zu Baseline
<i>Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</i>									
<i>Anteil der Patienten mit $\geq 7,8$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</i>	k.A.	k.A.	0,2884	0,6855	0,1577	k.A.	0,2520	k.A.	k.A.
<i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens von Baseline zu Woche 26</i>	0,4171	0,7550	0,4509	0,3368	0,4814	0,7466	0,6830	0,6715	0,7629
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)									
<i>Anteil der Patienten mit $\geq 1,5$ Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6</i>	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da in den relevanten Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten enthalten waren.								

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Geographische Region	FMU-uPCR zu Baseline	eGFR zu Baseline	Baseline C3-Konzentration	Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline	Renale Biopsie zu Baseline
Anteil der Patienten mit $\geq 1,5$ Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da in den relevanten Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten enthalten waren.								
Veränderung der WPAI-Fragebogen Frage 6 von Baseline zu Woche 26	0,6748	0,3216	0,6525	0,3596	0,1650	0,4083	0,5331	0,8249	0,1310
EQ-5D VAS									
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da in den relevanten Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten enthalten waren.								
Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da in den relevanten Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten enthalten waren.								

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Geographische Region	FMU-uPCR zu Baseline	eGFR zu Baseline	Baseline C3-Konzentration	Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline	Renale Biopsie zu Baseline
<i>Veränderung des EQ-5D VAS-Scores von Baseline zu Woche 26</i>	0,5461	0,7419	0,8949	0,8196	0,7425	0,2587	0,1435	0,7902	0,0466
PGIC-Fragebogen									
<i>Anteil der Patienten mit ≥ 1,05 Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</i>	0,1730	0,9949	NA	1,0000	0,8337	0,1293	0,4977	0,9097	0,2631
<i>Anteil der Patienten mit ≥ 1,05 Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</i>	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da in den relevanten Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten enthalten waren.								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
KDQOL-Fragebogen									
<i>Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung des KDQOL-Fragebogen-Gesamtscores in Woche 26 gegenüber Baseline</i>	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da weniger als 10 Ereignisse je Subgruppe in die Auswertung eingehen								

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Geographische Region	FMU-uPCR zu Baseline	eGFR zu Baseline	Baseline C3-Konzentration	Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline	Renale Biopsie zu Baseline
<i>Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung des KDQOL-Fragebogen-Gesamtscores in Woche 26 gegenüber Baseline</i>									
<i>Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verbesserung der KDQOL-Fragebogen-Subskalen in Woche 26 gegenüber Baseline</i>									
<i>Anteil der Patienten mit ≥ 15 Punkte Verschlechterung der KDQOL-Fragebogen-Subskalen in Woche 26 gegenüber Baseline</i>									
<i>Veränderung des KDQOL-Fragebogens von Baseline zu Woche 26</i>	0,8629	0,9187	0,9787	0,2936	0,2749	0,8684	0,9746	0,5619	0,8426
Verträglichkeit									
Gesamtraten									
<i>Jegliches UE</i>	0,7845	NA	NA	0,4160	NA	0,6356	0,5834	0,4280	0,6510
<i>Schwere UE</i>	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da in den relevanten Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten enthalten waren.								
<i>SUE</i>	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da in den relevanten Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten enthalten waren.								

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Geographische Region	FMU-uPCR zu Baseline	eGFR zu Baseline	Baseline C3-Konzentration	Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline	Renale Biopsie zu Baseline
<i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i>	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da in den relevanten Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten enthalten waren.								
<i>UE, die zum Tod führten</i>	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da in den relevanten Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten enthalten waren.								
<i>UE von besonderem Interesse</i>	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da in den relevanten Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten enthalten waren.								
<i>UE nach MedDRA SOC und PT</i>	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da in den relevanten Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten enthalten waren.								
Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline, **Patienten mit C3G**

Subgruppe	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Baseline C3-Konzentration, p = 0,0184			
niedrig	25/32 (78,1)	1/36 (2,8)	28,12 [4,04; 195,95] p = 0,0008
normal	7/19 (36,8)	2/9 (22,2)	1,66 [0,43; 6,44] p = 0,4652

Subgruppe	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
a: ITT-Population Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Es zeigte sich für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline* ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Baseline C3-Konzentration“. In der Subgruppe „Niedrig“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Pegcetacoplan statistisch signifikant. In der Subgruppe „Normal“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt *Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24, Patienten mit C3G*

Subgruppe	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Geschlecht, $p = 0,0349$			
männlich	6/22 (27,3)	5/19 (26,3)	1,04 [0,38; 2,86] $p = 0,9451$
weiblich	13/29 (44,8)	2/26 (7,7)	5,83 [1,45; 23,43] $p = 0,0130$
a: ITT-Population. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Es zeigte sich für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24* ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. In der Subgruppe „weiblich“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Pegcetacoplan statistisch signifikant. In der Subgruppe „männlich“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) zu Woche 26* gegenüber Baseline, **Patienten mit C3G**

Subgruppe	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Baseline C3-Konzentration, p = 0,0416			
niedrig	24/32 (75,0)	19/36 (52,8)	1,42 [0,98; 2,05] p = 0,0613
normal	10/19 (52,6)	7/9 (77,8)	0,68 [0,39; 1,17] p = 0,1650
a: ITT-Population. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Es zeigte sich für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) zu Woche 26* gegenüber Baseline ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Baseline C3-Konzentration“. Für keine der beiden Subgruppen „Niedrig“ und „Normal“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt *Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline, Patienten mit C3G*

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N ^a	LS-MW (SE)	N ^a	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^b
Geschlecht, p = 0,0204							
weiblich	29	-3,11 (2,23)	26	-4,22 (2,38)	1,11 [-4,91; 7,13]	0,7188	0,10 [-0,43; 0,63]
männlich	22	-3,56 (2,60)	19	-9,91 (2,12)	6,35 [1,08; 11,62]	0,0182	0,73 [0,09; 1,36]
a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMR auf Basis der log-transformierten Daten mit MI geschätzt. Zur Stabilisierung der Modelle wurde eine Residuen-Kovarianzmatrix vom Typ ARH(1) (Autogressive heterogene Struktur erster Ordnung) genutzt. Die geometrischen Mittelwerte stellen die Werte auf der Originalskala dar. b: Hedges' g. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Es zeigte sich für den Endpunkt *Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline* ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Für keine der beiden Subgruppen „Weiblich“ und „Männlich“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt *Veränderung des EQ-5D VAS-Scores von Baseline zu Woche 26, Patienten mit C3G*

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N ^a	LS-MW (SE)	N ^a	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95 %-KI]	p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^b
Renale Biopsie zu Baseline, p = 0,0466							
ja	23	0,06 (2,31)	16	-1,96 (2,78)	2,01 [-5,41; 9,44]	0,5856	0,18 [-0,46; 0,81]
nein	7	8,82 (4,70)	11	5,94 (3,75)	2,88 [-9,94; 15,71]	0,6389	0,22 [-0,73; 1,17]
a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMRM auf Basis der beobachteten Daten geschätzt. b: Hedges' g. Quelle: Zusatzanalysen [77] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Es zeigte sich für den Endpunkt *Veränderung des EQ-5D VAS-Scores von Baseline zu Woche 26* ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Renale Biopsie zu Baseline“. Für keine der beiden Subgruppen „Ja“ und „Nein“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt zeigten sich in den Subgruppenanalysen der Studie VALIANT zu Woche 26 nur wenige signifikante Effektmodifikationen. Die beobachteten Effektmodifikationen traten in diversen Merkmalen auf, wodurch kein konstanter Effektmodifikator über mehrere Endpunkte hinweg identifiziert werden konnte.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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 die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

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

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

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der

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

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie VALIANT herangezogen, welche nach § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studie) entspricht.

Die Studie schloss erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G und pIC-MPGN ein. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das AWG der erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G.

Mit einer für die Nutzenbewertung bei chronischen Erkrankungen angemessenen Behandlungsdauer von 26 Wochen erlaubt die Studie eine Bewertung patientenrelevanter Endpunkte im vorliegenden AWG.

Das Verzerrungspotenzial der VALIANT-Studie wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Auch für die patientenrelevanten Endpunkte, die für die Darstellung des Zusatznutzens herangezogen wurden, wurde aufgrund der doppelten Verblindung, der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips und einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig eingestuft. Insgesamt konnte die Robustheit der Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen bestätigt werden (siehe Anhang 4-G).

Im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG und den 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. Im Fall der C3G, einer chronisch progredienten Nierenkrankheit im Ultra-Orphan Bereich, ist diese Bewertungslogik in frühen Krankheitsstadien jedoch nur eingeschränkt anwendbar. Die Erkrankung verläuft in der Frühphase überwiegend asymptomatisch, sodass die Patienten allein aufgrund auffälliger Laborwerte, insbesondere Proteinurie und erniedrigter Komplementfaktoren, diagnostiziert werden [11]. Klinische Symptome, welche von den Patienten als lebensqualitäts- oder gesundheitseinschränkend wahrgenommen werden, treten erst in späteren 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 [12, 84].

Genau diese klinisch relevante Situation einer zielgerichteten Therapie in der Frühphase der C3G bildet die VALIANT-Studie ab: Es wurden gezielt überwiegend asymptomatische

Patienten mit ausgeprägten histologischen Hinweisen auf C3G 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 darstellen, die Wirksamkeit der Therapie adäquat zu bewerten.

Die Relevanz der Endpunkte *Proteinurie*, *eGFR*, *C3c-Färbung* und *Serum-C3-Konzentration* wurde im Rahmen eines Projekts der *Kidney Health Initiative* (KHI) durch die *C3G-Trial Endpoints Work Group* unter Beteiligung der *US Food and Drug Administration* (FDA) umfassend bewertet [32]. Die Expertengruppe kam zu dem Schluss, dass *Proteinurie*, *eGFR* und histopathologische Marker wie *C3c-Färbung* geeignete Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit von Komplementinhibitoren bei C3G darstellen. Ein positiver Effekt auf diese Parameter stellt demnach eine überzeugende Evidenz für die therapeutische Wirksamkeit dar.

Somit sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte gemäß der Begründung in Abschnitt 4.2.5.2 patientenrelevant. Sie wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

Die Aussagesicherheit der für die Nutzenbewertung vorliegenden VALIANT-Studie ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchweg als hoch einzuschätzen, sodass Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen als **Hinweis** zu bewerten sind.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

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

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

Das AWG des zu bewertenden Arzneimittels Pegcetacoplan umfasst die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G.

C3G ist eine komplexe Nierenkrankheit im Ultra-Orphan Bereich, die durch eine Dysregulation des Komplementsystems entsteht. Dabei lagern sich Bestandteile des Komplementproteins C3 in den Glomeruli ab und lösen dort Entzündungen und eine Schädigung der glomerulären Membranen aus. Dies führt zu einer Gewebeläsion, die sich ohne entsprechende Therapie zu einer chronischen und irreversiblen Schädigung des Nierengewebes sowie damit verbundenem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion entwickeln kann. Besonders betroffen sind Kinder und junge Erwachsene. Ohne frühzeitige Behandlung verschlechtert sich die Nierenfunktion oft über Jahre hinweg, was schließlich zu einem Nierenversagen führen kann [11]. In vielen Fällen geht dies mit der Notwendigkeit einer Dialyse oder sogar einer Nierentransplantation und einer damit verbundenen erheblichen körperlichen, psychischen und sozialen Belastung für die Betroffenen einher. Die Nierentransplantation ist jedoch keine kausal-kurative Behandlung, was sich in einer hohen Rezidivrate der Erkrankung sowie einem erheblichen Risiko eines Transplantatverlusts widerspiegelt [10, 23]. Die Aussicht auf eine lebenslange Therapie, Krankenhausaufenthalte und die Angst vor einem Rückfall nach Transplantation stellen eine große Herausforderung dar. Eine frühzeitige Diagnose und gezielte Behandlung können den Verlauf deutlich verbessern und den Patienten ein stabiles, selbstbestimmtes Leben ermöglichen (siehe Modul 3C, Abschnitt 3.2.1) [12, 84].

Da die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten bei C3G meist nur auf die Kontrolle von Symptomen abzielen und keine ursächliche Therapie bieten, besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und gezielt wirkenden Therapien. Solche Ansätze sollten in der Lage sein, die durch Komplementhyperaktivität verursachten Schäden frühzeitig zu verhindern, sowohl bei Patienten mit nativen als auch mit transplantierten Nieren. Ziel ist es, das Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen, ein Nierenversagen zu vermeiden und die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie wie Dialyse oder (erneuten) Transplantation zu verzögern oder zu verhindern (siehe Modul 3C, Abschnitt 3.2.2).

Mit Pegcetacoplan steht erstmals eine gezielte und krankheitsmodifizierende Therapie für erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit C3G zur Verfügung. Pegcetacoplan erreicht zentrale Ziele der Komplementinhibition [32], mit Reduktion der *Proteinurie*, Stabilisierung der *eGFR* und überwiegend vollständiger Rückbildung von *C3c-Ablagerungen* innerhalb weniger Monate und kann so das Fortschreiten der Erkrankung und den Verlust der

Nierenfunktion verlangsamen oder sogar aufhalten. Besonders hervorzuheben ist die starke Wirksamkeit bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit: Die Nebenwirkungsrate von Pegcetacoplan liegt auf Placebo-Niveau. Dieses günstige Sicherheitsprofil erleichtert die Therapieakzeptanz, fördert die Adhärenz und kann langfristig auch zur Reduktion von Folgekosten im Gesundheitssystem beitragen. Durch die Vermeidung von Dialyse oder Transplantation lässt sich zudem die Lebensqualität der Patienten maßgeblich erhalten.

In der folgenden Tabelle 4-104 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan gegenüber Placebo bei Patienten ab 12 Jahren mit C3G zu Woche 26 für die betrachteten Endpunkte der VALIANT- Studie dargestellt.

Tabelle 4-102: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan bei C3G-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	62,8 % vs. 6,7 % RR = 9,50 [3,12; 28,96]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
< 0,88 g/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			
Verbesserung um ≥ 7,8 Punkte	7,8 % vs. 8,9 % RR = 0,88 [0,23; 3,33]; p = 0,8533		
Verschlechterung um ≥ 7,8 Punkte	13,7 % vs. 13,3 % RR = 1,02 [0,38; 2,73]; p = 0,9697		
WPAI-Fragebogen Frage 6			
Verbesserung um ≥ 1,5 Punkte	11,8 % vs. 8,9 % RR = 1,32 [0,40; 4,39]; p = 0,6471		
Verschlechterung um ≥ 1,5 Punkte	9,8 % vs. 8,9 % RR = 0,98 [0,30; 3,18]; p = 0,9748		

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
EQ-5D VAS			
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	7,8 % vs. 6,7 % RR = 1,18 [0,28; 4,98]; p = 0,8252	Zusatznutzen nicht belegt	
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	3,9 % vs. 8,9 % RR = 0,44 [0,08; 2,30]; p = 0,3308		
PGIC-Fragebogen			
Verbesserung um $\geq 1,05$ Punkte	47,1 % vs. 24,4 % RR = 1,93 [1,07; 3,48]; p = 0,0296		
Verschlechterung um $\geq 1,05$ Punkte	2,0 % vs. 2,2 % RR = 0,88 [0,06; 13,70]; p = 0,9287		
Lebensqualität			
KDQOL-Fragebogen Gesamtscore			
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	5,9 % vs. 2,2 % RR = 2,65 [0,29; 24,55]; p = 0,3917		
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	11,8 % vs. 4,4 % RR = 2,65 [0,56; 12,46]; p = 0,2181		
KDQOL-Subskala Krankheitslast der Nierenkrankheit			
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	11,8 % vs. 11,1 % RR = 1,06 [0,35; 3,24]; p = 0,9201		
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	21,6 % vs. 15,6 % RR = 1,39 [0,59; 3,27]; p = 0,4557		
KDQOL-Subskala Symptome und Probleme der Nierenkrankheit			
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	9,8 % vs. 4,4 % RR = 2,21 [0,45; 10,82]; p = 0,3295		
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	11,8 % vs. 0,0 % RR = 11,50 [0,67; 198,60]; p = 0,0929		
KDQOL-Subskala Auswirkungen der Nierenkrankheit			
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	11,8 % vs. 4,4 % RR = 2,65 [0,56; 12,46]; p = 0,2181		
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	15,7 % vs. 15,6 % RR = 1,02 [0,40; 2,58]; p = 0,9734		
KDQOL-Subskala Körperliche Komponente (PCS)			
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	2,0 % vs. 0,0 % RR = 2,65 [0,11; 63,56]; p = 0,5470		
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,0 % vs. 0,0 % RR = 0,88 [0,02; 43,69]; p = 0,9509		
KDQOL-Subskala Geistige Komponente (MCS)			
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	3,9 % vs. 6,7 % RR = 0,59 [0,10; 3,36]; p = 0,5509		

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
<i>Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</i>	7,8 % vs. 2,2 % RR = 3,53 [0,41; 30,43]; p = 0,2512		
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		
UE von besonderem Interesse			
Infektionen			
<i>Jegliche UE von besonderem Interesse</i>	2,0 % vs. 0,0 % RR = 2,65 [0,11; 63,56]; p = 0,5470	Zusatznutzen nicht belegt	
<i>Schwerwiegende UE von besonderem Interesse</i>	2,0 % vs. 0,0 % RR = 2,65 [0,11; 63,56]; p = 0,5470		
<i>Schwere UE von besonderem Interesse</i>	2,0 % vs. 0,0 % RR = 2,65 [0,11; 63,56]; p = 0,5470		
<i>UE von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führten</i>	0,0 % vs. 0,0 % RR = 0,88 [0,02; 43,69]; p = 0,9509		
Hypersensibilität			
<i>Jegliche UE von besonderem Interesse</i>	2,0 % vs. 0,0 % RR = 2,65 [0,11; 63,56]; p = 0,5470		
<i>Schwerwiegende UE von besonderem Interesse</i>	0,0 % vs. 0,0 % RR = 0,88 [0,02; 43,69]; p = 0,9509		
<i>Schwere UE von besonderem Interesse</i>	0,0 % vs. 0,0 % RR = 0,88 [0,02; 43,69]; p = 0,9509		
<i>UE von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führten</i>	0,0 % vs. 0,0 % RR = 0,88 [0,02; 43,69]; p = 0,9509		
Akute Nierenschädigung			
<i>Jegliche UE von besonderem Interesse</i>	0,0 % vs. 2,2 % RR = 0,29 [0,01; 7,06]; p = 0,4511		
<i>Schwerwiegende UE von besonderem Interesse</i>	0,0 % vs. 2,2 % RR = 0,29 [0,01; 7,06]; p = 0,4511		

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Schwere UE von besonderem Interesse</i>	0,0 % vs. 2,2 % RR = 0,29 [0,01; 7,06]; p = 0,4511	
<i>UE von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führten</i>	0,0 % vs. 2,2 % RR = 0,29 [0,01; 7,06]; p = 0,4511	
Thrombozytopenie		
<i>Jegliche UE von besonderem Interesse</i>	0,0 % vs. 2,2 % RR = 0,29 [0,01; 7,06]; p = 0,4511	
<i>Schwerwiegende UE von besonderem Interesse</i>	0,0 % vs. 0,0 % RR = 0,88 [0,02; 43,69]; p = 0,9509	
<i>Schwere UE von besonderem Interesse</i>	0,0 % vs. 0,0 % RR = 0,88 [0,02; 43,69]; p = 0,9509	
<i>UE von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führten</i>	0,0 % vs. 0,0 % RR = 0,88 [0,02; 43,69]; p = 0,9509	
UE nach SOC und PT		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
<i>Gesamt</i>	45,1 % vs. 53,3 % RR = 0,85 [0,56; 1,27]; p = 0,4203	
<i>PT: Fieber</i>	17,6 % vs. 6,7 % RR = 2,65 [0,76; 9,18]; p = 0,1250	
<i>PT: Schwellung an der Injektionsstelle</i>	3,9 % vs. 11,1 % RR = 0,35 [0,07; 1,73]; p = 0,1992	
<i>PT: Schmerzen an der Injektionsstelle</i>	2,0 % vs. 11,1 % RR = 0,18 [0,02; 1,45]; p = 0,1070	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
<i>Gesamt</i>	45,1 % vs. 46,7 % RR = 0,97 [0,63; 1,49]; p = 0,8776	
<i>PT: Nasopharyngitis</i>	15,7 % vs. 13,3 % RR = 1,18 [0,44; 3,13]; p = 0,7451	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
<i>Gesamt</i>	31,4 % vs. 28,9 % RR = 1,09 [0,59; 2,00]; p = 0,7918	
<i>PT: Erbrechen</i>	5,9 % vs. 11,1 % RR = 0,53 [0,13; 2,09]; p = 0,3643	
<i>PT: Diarrhoe</i>	3,9 % vs. 11,1 % RR = 0,35 [0,07; 1,73]; p = 0,1992	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
<i>Gesamt</i>	21,6 % vs. 13,3 % RR = 1,62 [0,65; 4,02]; p = 0,3004	

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

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Gesamt	19,6 % vs. 15,6 % RR = 1,26 [0,52; 3,04]; p = 0,6056		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamt	15,7 % vs. 17,8 % RR = 0,88 [0,36; 2,16]; p = 0,7838		
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamt	15,7 % vs. 22,2 % RR = 0,71 [0,31; 1,63]; p = 0,4157		
PT: Kopfschmerzen	13,7 % vs. 15,6 % RR = 0,88 [0,34; 2,32]; p = 0,7999		
Untersuchungen			
Gesamt	15,7 % vs. 17,8 % RR = 0,88 [0,36; 2,16]; p = 0,7838		
Augenerkrankungen			
Gesamt	13,7 % vs. 8,9 % RR = 1,54 [0,48; 4,93]; p = 0,4634		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Gesamt	13,7 % vs. 20,0 % RR = 0,69 [0,28; 1,69]; p = 0,4137		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Gesamt	11,8 % vs. 17,8 % RR = 0,66 [0,25; 1,76]; p = 0,4088		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gesamt	7,8 % vs. 13,3 % RR = 0,59 [0,18; 1,95]; p = 0,3861		
SUE nach SOC und PT			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Gesamt	2,0 % vs. 6,7 % RR = 0,29 [0,03; 2,73]; p = 0,2815	Zusatznutzen nicht belegt	
UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamt	2,0 % vs. 0,0 %	Zusatznutzen nicht belegt	
PT: Reaktion an der Infusionsstelle	2,0 % vs. 0,0 %		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gesamt	0,0 % vs. 2,2 %		
PT: Exposition der Mutter während der Schwangerschaft	0,0 % vs. 2,2 %		

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
<i>Gesamt</i>	0,0 % vs. 2,2 %	
<i>PT: Akute Nierenschädigung</i>	0,0 % vs. 2,2 %	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
<i>Gesamt</i>	2,0 % vs. 0,0 %	
<i>PT: Respiratorische Insuffizienz</i>	2,0 % vs. 0,0 %	
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 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 patientenberichtete Parameter wie *Fatigue, Aktivitätsbeeinträchtigung, den allgemeinen Gesundheitszustand* und *PGIC*.

Krankheitsmodifizierende Wirkung durch erfolgreiche Komplementinhibition

In der Studie zeigte sich unter Pegcetacoplan eine deutliche und statistisch signifikante Verbesserung zentraler Krankheitsmerkmale bei Patienten mit C3G.

Eine erfolgreiche Komplementinhibition äußert sich in mehreren positiven Behandlungseffekten, die als Indikatoren für den Therapieerfolg gelten. Ein zentrales Merkmal ist die Verringerung glomerulärer Ablagerungen in den Glomeruli [32]. Sie zeigt, dass die krankheitsrelevante Komplementaktivierung wirksam unterdrückt wurde, und stellt damit einen frühen und spezifischen Hinweis auf die Wirksamkeit der medikamentösen Komplementinhibition dar. Nach 26 Wochen kam es bei 70 % der mit Pegcetacoplan behandelten Patienten zu einer vollständigen Auflösung der krankheitsverursachenden *C3c-Ablagerungen* in der Niere, eine zehnfach höhere Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Placebo (7,1 %; RR: 9,80 [2,53; 38,03]; p = 0,0010). Zusätzlich normalisierten sich die *Serum-C3-Werte* bei über 90 % der Patienten unter Pegcetacoplan, während dies unter Placebo

nur bei 5,6 % der Patienten eintrat: eine mehr als 16-fach höhere Wahrscheinlichkeit (RR: 16,31 [4,22; 63,02]; $p < 0,0001$). Dies ist ein starker Hinweis auf die erfolgreiche Unterdrückung der lokalen Komplementaktivität.

In Kombination mit funktionellen Parametern wie der Stabilisierung oder Verbesserung der *eGFR* sowie der Reduktion der *Proteinurie*, definiert als entweder eine Reduktion um mindestens 50 %, das Erreichen eines Werts $< 0,88$ g/g oder < 1 g/Tag innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn, ergibt sich ein konsistentes Bild eines positiven Behandlungseffekts [32].

In der VALIANT-Studie erreichten 62,8 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine Reduktion in der *FMU-uPCR* um mindestens 50 %: Dies ist fast zehnmal häufiger als unter Placebo (6,7 %; RR: 9,50 [3,12; 28,96]; $p < 0,0001$). Eine niedrige *Proteinurie* $< 0,88$ g/g wurde unter Pegcetacoplan 3,7-mal häufiger erreicht als unter Placebo (47,1 % vs. 13,3 %; RR: 3,66 [1,66; 7,97]; $p = 0,0011$) und eine *Proteinurie* < 1 g/Tag 2,7-mal häufiger (37,2 % vs. 15,6 %; RR: 2,70 [1,29; 5,63]; $p = 0,0083$). Zusätzlich zeigt die MMRM-Analyse eine mittlere Reduktion der *Proteinurie* um 63 % nach 26 Wochen unter Pegcetacoplan, mit einem Mittelwert von 0,85 g/g, die unterhalb des Therapieziels von 0,88 g/g liegt. Im Placebo-Arm konnte keine Verbesserung nachgewiesen werden. Damit wird für die *Proteinurie* das zentrale Therapieziel (≥ 50 % Reduktion oder $< 0,88$ g/g oder < 1 g/Tag) unter Pegcetacoplan umfassend erreicht.

Zudem wurde eine Stabilisierung der *eGFR* (≤ 15 % Reduktion) bei 66,7 % der C3G-Patienten unter Pegcetacoplan beobachtet. Basierend auf dem MMRM betrug die adjustierte mittlere Veränderung in der *eGFR* zu Woche 26 $-2,51$ ml/min/1,73 m², was einer Reduktion von 3,2 % im Vergleich zum beobachteten Baseline-Wert (77,80 ml/min/1,73 m²) entspricht. Damit wurde das Kriterium einer stabilen Nierenfunktion klar erfüllt.

Insgesamt belegen diese Ergebnisse eindrücklich, dass unter Pegcetacoplan bei C3G-Patienten alle zentralen Therapieziele erreicht wurden: histologisch durch die Auflösung von C3c aus dem Nierengewebe, funktionell durch die Stabilisierung der *eGFR* und klinisch durch die signifikante Reduktion der *Proteinurie*. Damit bietet Pegcetacoplan eine umfassende krankheitsmodifizierende Wirkung für Patienten mit C3G.

Ein frühzeitiger Therapieerfolg bei C3G, noch bevor klinisch relevante Symptome auftreten bzw. in einer asymptomatischen Frühphase der Erkrankung, in der die Nierenfunktion bereits beeinträchtigt ist, kann entscheidend dazu beitragen, die Progression der Erkrankung zur chronischen Nierenkrankheit aufzuhalten oder zu verlangsamen [12, 84]. Dies bedeutet, dass die Nierenfunktion länger erhalten bleibt und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens, wie der Dialyse oder Transplantation, möglichst lange abgewendet werden kann. Die Gefahr eines erneuten Progresses bei Nierentransplantierten wird reduziert und damit die Nierenlebenszeit des Spenderorgans entscheidend verlängert. Für Patienten, die bereits vor dem Auftreten von Symptomen – wenn chronische Nierenschäden noch in geringem Ausmaß vorliegen – zielgerichtet behandelt werden, bedeutet dies eine deutlich bessere Prognose, eine signifikante Verlängerung der Nierenlebenszeit, die Möglichkeit, ein Leben ohne

Einschränkungen durch die fortschreitende chronische Nierenkrankheit und damit weniger körperliche und psychische Belastung zu führen.

Aktuell ist Pegcetacoplan die einzige Therapieoption für C3G, die eine solche umfassende Zielerreichung – also signifikante Reduktion der *Proteinurie*, *Stabilisierung der Nierenfunktion* und *Rückbildung glomerulärer C3-Ablagerungen* – in einer kontrollierten klinischen Studie nachweisen konnte [85].

Begrenzte Interpretation der Krankheitssymptomatik

Die Interpretation der patientenberichteten Endpunkte ist aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten zu Woche 26, die in der Mehrzahl unter 70 % lagen, nur eingeschränkt möglich und nicht belastbar. Dennoch ist hervorzuheben, dass die Patienten in der VALIANT-Studie frühzeitig eingeschlossen wurden, was aus klinischer Sicht einen erheblichen Vorteil darstellt, da nur durch rechtzeitige Intervention und die Nutzung des therapeutischen Fensters im asymptomatischen Stadium das Fortschreiten zu symptomatischen Stadien verzögert werden kann, was zur Verbesserung der Prognose und zur Verlängerung der dialysefreien Lebenszeit wesentlich beiträgt [13, 86]. Dies bedeutet jedoch, dass viele Patienten der VALIANT-Studie trotz deutlich ausgeprägter histologischer Befunde zu Studienbeginn (noch) keine klinisch manifeste Symptomatik zeigten (siehe Abschnitt 4.3.1.2). Dies erschwert die Bewertung der PRO zusätzlich, da ein Unterschied gegenüber Placebo bei fehlender Baseline-Symptomatik methodisch kaum nachweisbar ist.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass unter Placebo innerhalb eines Beobachtungszeitraums von lediglich 26 Wochen keine spürbare Verschlechterung der Symptomatik zu erwarten war, da C3G typischerweise über Jahre hinweg progredient verläuft [84]. Die krankheitsbedingten Einschränkungen entwickeln sich meist graduell mit zunehmendem Verlust der Nierenfunktion, sodass ein halbes Jahr nicht ausreicht, um die Auswirkungen der Progression klinisch deutlich wahrzunehmen.

Die PRO konnten daher weder eine Verbesserung unter Pegcetacoplan noch eine Verschlechterung unter Placebo abbilden.

Patientenrelevanz der Vorteile der Therapie

Die in der Studie beobachteten Effektstärken im Bereich dramatischer Effekte (RR: 5–10) betreffen Labor- und histologische Parameter, die gemäß IQWiG-Methodik formal nicht als patientenrelevant gelten. Im Fall von C3G, einer seltenen und initial asymptomatischen Erkrankung, stellen diese Parameter jedoch die einzige objektive Grundlage zur Beurteilung der Krankheitsaktivität dar [11, 32].

Mit genau diesem Ziel der Akzeptanz verfasste die DGfN im September 2025 eine außerordentliche Stellungnahme. Darin setzt sie sich beim G-BA für die Anerkennung von Labor- und histologischen Parametern bei chronischer Nierenkrankheit in Nutzenbewertungsverfahren ein, um eine zeitnahe und evidenzbasierte Bewertung neuer Therapien zu ermöglichen. Die DGfN verweist darauf, dass diese Endpunkte in internationalen Leitlinien (KDIGO, EMA, FDA) und von regulatorischen Behörden bereits seit Langem als

valide anerkannt sind, da sie stark mit klassischen patientenrelevanten Endpunkten wie Nierenversagen, Tod und kardiovaskulären Ereignissen korrelieren. Diese klassischen Endpunkte sind bei chronischer Nierenkrankheit erst nach vielen Jahren messbar und daher in klinischen Studien praktisch kaum abbildbar. Ohne die Akzeptanz dieser Surrogatparameter droht laut DGfN eine Benachteiligung deutscher Patienten, da innovative Therapien später oder gar nicht verfügbar wären, im Gegensatz zu anderen westlichen Ländern [13].

Der Appell der DGfN an den G-BA besitzt in diesem Bereich eine besondere Legitimität und fachliche Autorität, da die DGfN als zentrale medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft für Nephrologie in Deutschland gilt: sie ist Mitglied der AWMF, federführend an Leitlinien beteiligt und ihre Qualitätszertifikate sind offiziell vom IQTIG anerkannt und im Bundes-Klinik-Atlas gelistet [13].

Gerade im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung liefern die beobachteten Effekte eine besonders hochgradig belastbare Evidenz: Gemäß *Rapid Report A25-13* können sehr große Effekte, insbesondere bei methodischen Einschränkungen, eine aussagekräftige Evidenzbasis für die Nutzenbewertung darstellen [87]. Im vorliegenden Fall besteht die Einschränkung darin, dass klassische, patientenrelevante Endpunkte, wie die patientenberichtete Symptomatik, nicht geeignet sind, den Therapieerfolg zu messen, da die Patienten zu Studienbeginn asymptomatisch waren. Die beobachteten Effekte auf histologische Parameter stellen daher, wie auch von der DGfN betont, die einzige objektive Grundlage zur Beurteilung der Krankheitsaktivität dar. Diese ausgeprägten und statistisch signifikanten Vorteile von Pegcetacoplan gegenüber Placebo sind besonders bemerkenswert, da sie sich trotz der begrenzten Fallzahlen in der VALIANT-Studie (51 Patienten im Pegcetacoplan-Arm und 45 im Placebo-Arm) klar und konsistent zeigen. Dieser Umstand erhöht sogar die Aussagekraft der Ergebnisse, denn gerade bei kleinen Stichproben ist die statistische Power begrenzt und signifikante Effekte sind nur bei großen und robusten Behandlungseffekten nachweisbar. Dass unter diesen Bedingungen mehrfach signifikante Unterschiede erzielt wurden, spricht für die Relevanz und hohe Wirksamkeit von Pegcetacoplan.

In diesem speziellen Fall ist die Berücksichtigung der Laborparameter in der Nutzenbewertung nicht nur gerechtfertigt, sondern essenziell, um den langfristigen klinischen Vorteil der Behandlung mit Pegcetacoplan realistisch zu erfassen und den Zusatznutzen für die Patienten adäquat zu bewerten. Diese Parameter sind patientenrelevant, da sie eine frühzeitige Intervention ermöglichen, noch bevor klinische Symptome auftreten. Diese Position bestätigt auch die DGfN in ihrer Stellungnahme: Nur durch rechtzeitige Diagnose und Behandlung kann die Nierenfunktion langfristig erhalten, das Fortschreiten zu symptomatischen Stadien verzögert und das Risiko für dialysepflichtiges Nierenversagen sowie kardiovaskuläre Komplikationen deutlich reduziert werden [13]. Für die Betroffenen bedeutet dies nicht nur eine deutlich bessere Prognose, sondern auch eine spürbare Entlastung im Alltag: Die Vermeidung körperlicher und psychischer Belastungen, eine geringere Angst vor Krankheitsprogression und die Chance, ein weitgehend normales Leben, ohne die Einschränkungen einer chronischen Nierenkrankheit zu führen, stellen einen unmittelbaren und bedeutsamen Vorteil für den Patienten dar.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens für die Nutzendimension der Morbidität

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 Rücklaufquoten von 76,5 % im Pegcetacoplan-Arm und 75,6 % im Placebo-Arm zu Woche 26 nur eingeschränkt möglich. Auch wenn diese Werte knapp über der üblichen methodischen Schwelle von 70 % liegen, bleibt die Aussagekraft begrenzt, insbesondere im Kontext einer seltenen Erkrankung mit kleinen Fallzahlen.

Hinzu kommt, dass die Patienten zu Studienbeginn keine Einschränkung ihrer Lebensqualität aufwiesen, obwohl histologisch eine deutliche Krankheitsaktivität vorlag (siehe Abschnitt 4.3.1.2). Dies erschwert die Bewertung des *KDQOL-Fragebogens* zusätzlich, da ein Unterschied gegenüber Placebo bei fehlenden Einschränkungen zu Baseline methodisch kaum nachweisbar ist.

Auch die DGfN weist in ihrer außerordentlichen Stellungnahme ausdrücklich darauf hin, dass die Lebensqualität als Endpunkt in Studien zu chronischen Nierenkrankheiten kaum praktikabel ist, da Symptome häufig erst in späten Krankheitsstadien auftreten [13]. Veränderungen der Lebensqualität sind daher erst nach vielen Jahren messbar, was in üblichen Studiendesigns nicht abgebildet werden kann und die Interpretation solcher Endpunkte erheblich einschränkt. Die DGfN betont, dass dieser Umstand die Notwendigkeit unterstreicht, alternative Ansätze zur frühzeitigen Beurteilung des Therapieerfolgs zu berücksichtigen [13].

Zudem ist angesichts des meist schleichenden Verlaufs von C3G im Zeitraum von 26 Wochen unter Placebo keine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität zu beobachten.

Die Ergebnisse unterstreichen vielmehr die Bedeutung einer frühzeitigen Therapieeinleitung, die bereits vor dem Auftreten klinischer Beschwerden wirksam sein kann und somit langfristig zur Erhaltung der Lebensqualität beiträgt.

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

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit zeigen, dass Pegcetacoplan hinsichtlich *UE* auf dem Niveau von Placebo liegt. In Woche 26 traten bei 82,3 % der Patienten unter Pegcetacoplan und bei 93,3 % unter Placebo *UE* auf (RR: 0,88 [0,76; 1,02]; $p = 0,1000$). Auch bei *SUE* (9,8 % vs. 8,9 %; $p = 0,8781$), *therapiebedingten Abbrüchen* (3,9 % vs. 4,4 %; $p = 0,8983$) und *UE von*

besonderem Interesse (z. B. Infektionen, Hypersensibilität, akute Nierenschädigung) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Nebenwirkungsraten waren durchweg niedrig und gleichmäßig zwischen den Behandlungsarmen verteilt. Die hohe Wirksamkeit bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit ist ein zentraler Vorteil bei der Behandlung einer chronischen, progredienten Erkrankung wie C3G und macht Pegcetacoplan damit besonders geeignet für die langfristige Anwendung.

In der Kategorie Verträglichkeit lässt sich aufgrund der vergleichbaren und insgesamt niedrigen Raten *schwerer UE, SUE* sowie der geringen und gleichmäßigen Zahl an *therapiebedingten Abbrüchen* **kein Beleg für einen Zusatznutzen** von Pegcetacoplan gegenüber Placebo ableiten.

Gesamtschau des medizinischen Zusatznutzens

Mit Pegcetacoplan steht eine hochwirksame und sehr gut verträgliche Therapiemöglichkeit zur Behandlung von C3G-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 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, irreversible Organschäden, dialysepflichtige Verläufe und Transplantationen 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**.

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

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

Tabelle 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

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

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

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

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

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

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten 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.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). *Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. *ASPAVELI® 1 080 mg Infusionslösung.; Stand der Fachinformation: Januar 2026* [Zugriff: 15.01.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. 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.
3. 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.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. ArzneimittelNutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV - zuletzt geändert durch Art 1 V v. 4.3.2025 I Nr. 75* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
5. 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.
6. 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.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN)* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/090-0031_S3_Diagnose_Therapie_Glomerulonephritiden_2025-06.pdf.
8. 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>.
9. Haider MZ, Aslam A. *Proteinuria* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564390/>.
 10. 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>.
 11. European Medicines Agency. *Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency* [online]. 2016 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-developmentslow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf.
 12. Masoud S, Wong K, Pitcher D, et al. *Quantifying association of early proteinuria and estimated glomerular filtration rate changes with long-term kidney failure in C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis using the United Kingdom RaDaR Registry*. *Kidney International*. 2025; 2025 (108): 455–69. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.06.003>.
 13. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. *Außerordentliche Stellung-nahme zur Akzeptanz der geschätzten glomerulären Filtrations-rate und Albumin-urie/Protein-urie als Surrogat-para-meter für die Progression bei chronischer Nieren-krankheit* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.dgfn.eu/stellungnahmen-details/stellungnahme-zur-akzeptanz-der-geschaetzten-glomerulaeren-filtrationsrate-und-albuminurie-proteinurie-als-surrogatparameter-fuer-die-progression-bei-ckd.html>.
 14. 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>.
 15. Caravaca-Fontán F, Fakhouri F, Licht C, et al. *Proteinuria combined with other relevant markers as a clinically meaningful surrogate endpoint for measuring disease progression and treatment response in patients with C3G and primary IC-MPGN: A Delphi consensus of European experts* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://scielibrary.sobi.com/sites/default/files/documents/Caravaca_Fontan_DELPHI_proteinuria_ERA2025_Poster.pdf.
 16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. *Ann Intern Med*. 2009; 150 (9): 604–12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.
 17. Levey AS, Tighiouart H, Titan SM, Inker LA. *Estimation of Glomerular Filtration Rate With vs Without Including Patient Race*. *JAMA Intern Med*. 2020; 180 (5): 793–5. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0045>.
 18. Schwartz GJ, Work DF. *Measurement and estimation of GFR in children and adolescents*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (11): 1832–43. <https://doi.org/10.2215/CJN.01640309>.

19. 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>.
20. 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>.
21. Vasudevan A, Reddy S, Ghante A, Vankalakunti M. *POS-022 CLINICO-PATHOLOGICAL PROFILE AND OUTCOMES OF CHILDREN WITH C3G IN RESOURCE LIMITED SETTING*. *Kidney Int Rep*. 2022; 7 (6): S447. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.04.042>.
22. Pruthi R, McClure M, Casula A, et al. *Long-term graft outcomes and patient survival are lower posttransplant in patients with a primary renal diagnosis of glomerulonephritis*. *Kidney International*. 2016; 89 (4): 918–26. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.022>.
23. 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>.
24. Thomas C, Thomas L. *Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion*. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106 (51-52): 849–54. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0849>.
25. Guo Y, Cui L, Ye P, et al. *Change of Kidney Function Is Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases: Results From the Kailuan Study*. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7 (21): e010596. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010596>.
26. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. *Lancet*. 2013; 382 (9888): 260–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X).
27. 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>.
28. Snijders MLH, van de Wall-Neecke BJ, Hesselink DA, et al. *Utility of immunohistochemistry with C3d in C3 glomerulopathy*. *Mod Pathol*. 2020; 33 (3): 431–9. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0348-z>.
29. 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>.
30. Fakhouri F, Bomback A, Kavanagh D, et al. *#1467 Pegcetacoplan for post-transplant recurrent C3 glomerulopathy or immune complex membranoproliferative glomerulonephritis in NOBLE: 12-week evolution*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024; 39 (Supplement_1): i727-i728. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae069.442>.
31. 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>.

32. 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>.
33. 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>.
34. Öffentliches Gesundheitsportal Österreich. *C3c Komplement (C3CK)* [online]. 2023 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.gesundheit.gv.at/labor/laborwerte/immunsystem/c3c-komplement.html>.
35. 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>.
36. 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>.
37. Budin-Ljøsne 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.
38. Tarragón B, Peleg Y, Jagannathan G, et al. *C3 Glomerulopathy Recurs Early after Kidney Transplantation in Serial Biopsies Performed within the First 2 Years after Transplantation*. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN. 2024; 19 (8): 1005–15. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000474>.
39. Webster K, Cella D, Yost K. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation*. Health Qual Life Outcomes. 2003; 1 : 79. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-79>.
40. Lafayette R, Sidhu R, Proudfoot C, et al. *#2632 Quality of life and fatigue burden in individuals living with Complement 3 Glomerulopathy – a real-world study*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2024. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae069.1313>.
41. Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al. *Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system*. J Pain Symptom Manage. 1997; 13 (2): 63–74. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(96\)00274-6](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(96)00274-6).
42. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. *The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument*. Pharmacoeconomics. 1993; 4 (5): 353–65. <https://doi.org/10.2165/00019053-199304050-00006>.
43. Ciconelli RM, Soárez PC de, Kowalski CCG, Ferraz MB. *The Brazilian Portuguese version of the Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI-GH) Questionnaire*. Sao Paulo Med J. 2006; 124 (6): 325–32. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802006000600005>.

44. Phang JK, Kwan YH, Fong W, et al. *Validity and reliability of Work Productivity and Activity Impairment among patients with axial spondyloarthritis in Singapore*. Int J Rheum Dis. 2020; 23 (4): 520–5. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13801>.
45. Reilly MC, Tanner A, Meltzer EO. *Work, Classroom and Activity Impairment Instruments*. Clinical Drug Investigation. 1996; 11 (5): 278–88. <https://doi.org/10.2165/00044011-199611050-00004>.
46. Yarlus A, Maher SM, Bayliss MS, et al. *Psychometric validation of the work productivity and activity impairment questionnaire in ulcerative colitis: results from a systematic literature review*. J Patient Rep Outcomes. 2018; 2 (1): 62. <https://doi.org/10.1186/s41687-018-0088-8>.
47. World Health Organization. *World mental health report: Transforming mental health for all* [online]. 2022 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>.
48. Wang JL, Lesage A, Schmitz N, Drapeau A. *The relationship between work stress and mental disorders in men and women: findings from a population-based study*. J Epidemiol Community Health. 2008; 62 (1): 42–7. <https://doi.org/10.1136/jech.2006.050591>.
49. Innstrand ST, Langballe EM, Falkum E. *A longitudinal study of the relationship between work engagement and symptoms of anxiety and depression*. Stress Health. 2012; 28 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1002/smi.1395>.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab* [online]. 2019 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf.
51. 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Benralizumab (neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11486/2025-05-15_AM-RL-XII-XIIa_Benralizumab_D-1120_TrG.pdf.
52. 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) Tofersen (Amyotrophe Lateralsklerose (ALS))* [online]. 2024 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11056/2024-12-19_AM-RL-XII_Tofersen_D-1063_TrG.pdf.
53. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Schulenburg J-MG von der. *Validating the EQ-5D with time trade off for the German population*. Eur J Health Econ. 2005; 6 (2): 124–30. <https://doi.org/10.1007/s10198-004-0264-z>.
54. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0 Updated September 2019* [online]. 2021 [Zugriff:

- 08.01.2026]. URL: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>.
55. Rabasco C, Cavero T, Román E, et al. *Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis*. *Kidney International*. 2015; 88 (5): 1153–60. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.227>.
56. 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>.
57. 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) Sparsentan (Immunglobulin A - Nephropathie, primäre)* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11184/2025-02-06_AM-RL-XII_Sparsentan_D-1083_TrG.pdf.
58. 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) Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz)* [online]. 2022 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_TrG.pdf.
59. Ferguson L, Scheman J. *Patient global impression of change scores within the context of a chronic pain rehabilitation program*. *The Journal of Pain*. 2009; 10 (4): S73. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.01.258>.
60. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. *Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations*. *The Journal of Pain*. 2008; 9 (2): 105–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.005>.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre)* [online]. 2020 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_TrG.pdf.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Bericht [A15-13] Ruxolitinib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (Dossierbewertung)* [online]. 2015 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a15-13_ruxolitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
63. 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) Linzagolix (neues Anwendungsgebiet: Endometriose)* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11536/2025-06-05_AM-RL-XII_Linzagolix_D-1147_TrG.pdf.

64. Ware J, Kosinski M, Keller SD. *A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity*. Med Care. 1996; 34 (3): 220–33. <https://doi.org/10.1097/00005650-199603000-00003>.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumasiran (Hyperoxalurie)* [online]. 2021 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7656/2021-07-01_AM-RL-XII_Lumasiran_D-622_TrG.pdf.
66. Feldman DL, Bomback A, Nester C. *Voice of the Patient - Report of Externally-led Patient-Focused Drug Development Meeting on: Complement 3 Glomerulopathy (C3G)*. National Kidney Foundation. 2018; N.A. (N.A.): N.A.
67. Lafayette R, Sidhu R, Proudfoot C, et al. *WCN24-1688 SELF-REPORTED QUALITY OF LIFE IN COMPLEMENT 3 GLOMERULOPATHY PATIENTS DELINEATED BY CKD STAGE: A REAL-WORLD, MULTI-COUNTRY SURVEY*. Kidney Int Rep. 2024; 9 (4): S60-S61. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.130>.
68. 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>.
69. Tyagi N, Aasaithambi S, Chauhan J, et al. *PATIENT INSIGHTS FOR COMPLEMENT 3 GLOMERULOPATHY (C3G) USING SOCIAL MEDIA LISTENING* [online]. 2019 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/c3gsmliisporfinal-pdf.pdf?sfvrsn=bd4d0f22_0.
70. RAND and the University of Arizona. *Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), Version 1.3: A Manual for Use and Scoring* [online]. 1997 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/papers/2006/P7994.pdf>.
71. Peipert JD, Bentler PM, Klicko K, Hays RD. *Psychometric Properties of the Kidney Disease Quality of Life 36-Item Short-Form Survey (KDQOL-36) in the United States*. Am J Kidney Dis. 2018; 71 (4): 461–8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.020>.
72. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden Version 8.0 vom 19.12.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
73. ClinicalTrialsGOV. *Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (VALIANT): NCT05067127* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05067127>.
74. EU-Clinical Trials Register. *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 Membranoprolif.: 2020-003767-25* [online]. 0000 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003767-25>.
75. Clinical Trials Information System. *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* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514130-20-00>.
76. 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.
77. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. *Zusatzanalysen*. 2025.
78. Apellis Pharmaceuticals, Inc. *APL2-C3G-310 Week 52 Clinical Study Report. 3. 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*. 2025.
79. Cella D, La Loge C de, Fofana F, et al. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) scale in patients with axial spondyloarthritis: psychometric properties and clinically meaningful thresholds for interpretation*. *J Patient Rep Outcomes*. 2024; 8 (1): 92. <https://doi.org/10.1186/s41687-024-00769-x>.
80. FACIT Group. *Interpretation of the FACIT measures* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.facit.org/interpretation>.
81. FACIT Group. *Licensing and Translation Services* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.facit.org/coa-management-licensing-services>.
82. Physiopedia. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.physio-pedia.com/Functional_Assessment_of_Chronic_Illness_Therapy.
83. van Wilder L, Rammant E, Clays E, et al. *A comprehensive catalogue of EQ-5D scores in chronic disease: results of a systematic review*. *Qual Life Res*. 2019; 28 (12): 3153–61. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02300-y>.
84. 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>.
85. 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>.
86. Fakhouri F, Bomback AS, Ariceta G, et al. *Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN*. *N Engl J Med*. 2025; 393 (22): 2210–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501510>.
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *[A25-13] Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Vorläufiger Rapid Report* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a25-13_generierung-und-auswertung-versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_vorlaeufiger-rapid-report_v1-0.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-104 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.12.2025	
Zeitsegment	1946 to November 26 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Lefebvre 2024 ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pegcetacoplan.mp.	241
2	(APL 2 or APL-2 or APL2).mp.	59
3	(ASPAVELI or EMPAVELI).mp.	12
4	1 or 2 or 3	294
5	exp glomerulopathy/ or exp complement component C3/ or exp membranoproliferative glomerulonephritis/ or Complement 3 Glomerulopathy.mp.	2871
6	IC-MPGN.mp.	48
7	5 or 6	2888
8	exp randomized controlled trial/	653235
9	controlled clinical trial.pt.	95765
10	(randomized or placebo or randomly).ab.	1239692
11	clinical trials as topic.sh.	206238
12	trial.ti.	352446
13	or/18-22	1733183
14	exp animals/ not humans.sh.	5399000
15	13 not 14	1599392
16	4 and 7 and 15	1
a: Carol Lefebvre et al., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024		

Tabelle 4-105 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.12.2025	
Zeitsegment	1991 to October 2025	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pegcetacoplan.mp.	187
2	(APL 2 or APL-2 or APL2).mp.	49
3	(ASPAVELI or EMPAVELI).mp.	3
4	1 or 2 or 3	213
5	exp glomerulopathy/ or exp complement component C3/ or exp membranoproliferative glomerulonephritis/ or Complement 3 Glomerulopathy.mp.	26
6	IC-MPGN.mp.	36
7	5 or 6	59
8	4 and 7	24
9	remove duplicates from 8	24

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Tabelle 4-106 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	01.12.2025
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	PEGCETACOPLAN OR APL2 OR APL-2 OR "APL 2" OR ASPAVELI OR EMPAVELI
Treffer	34

Tabelle 4-107 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	PEGCETACOPLAN OR APL2 OR APL-2 OR "APL 2" OR ASPAVELI OR EMPAVELI
Treffer	19

Tabelle 4-108 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im International Clinical Trials Registry Platform (CTIS)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-clinical-trials-reports/
Datum der Suche	01.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	PEGCETACOPLAN, APL2, APL-2, "APL 2", ASPAVELI, EMPAVELI
Treffer	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

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

1. ClinicalTrialsGOV. *A Phase II, Multicenter, Randomized, Single-Masked, Sham-Controlled Study of Safety, Tolerability and Evidence of Activity of Intravitreal APL-2 Therapy in Patients With Geographic Atrophy (GA); NCT02503332 / POT-CP121614* [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02503332>.
Ausschlussgrund: A1
2. ClinicalTrialsGOV. *An 18-Month Phase Ib/II Multi-Center, Open Label Study to Evaluate the Safety of Intravitreal APL-2 Therapy in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD); NCT03465709 / APL2-203* [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03465709>.
Ausschlussgrund: A1
3. ClinicalTrialsGOV. *Assessment of Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravitreal APL-2 Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD); NCT02461771 / POT-CP043014* [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02461771>.
Ausschlussgrund: A1
4. ClinicalTrialsGOV. *Phase IIa, Open Label, Multiple Dose Study to Assess the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered APL-2 in Subjects With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH); NCT03593200 / APL2-202* [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03593200>.
Ausschlussgrund: A1
5. ClinicalTrialsGOV. *A 24-Month Phase Ib Multi-Center, Open Label, Single Arm Study to Evaluate the Safety of Intravitreal APL-2 Therapy in Patients Diagnosed With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD); NCT03777332 / APL2-103* [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777332>.
Ausschlussgrund: A1

6. ClinicalTrialsGOV. *A Phase Ib, Open Label, Multiple Ascending Dose, Pilot Study to Assess the Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered APL-2 in Subjects With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*; NCT02588833 / APL2-CP-PNH-204 [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02588833>.

Ausschlussgrund: A1

7. ClinicalTrialsGOV. *An Open Label, Single and Multiple Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of APL-2 as an Add-On to Standard of Care in Subjects With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*; NCT02264639 / APL-CP0514 [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02264639>.

Ausschlussgrund: A1

8. ClinicalTrialsGOV. *A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*; NCT04085601 / APL2-308 [online]. 2022 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04085601>.

Ausschlussgrund: A1

9. ClinicalTrialsGOV. *A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*; NCT03500549 / APL2-302 [online]. 2022 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03500549>.

Ausschlussgrund: A1

10. ClinicalTrialsGOV. *A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal Pegcetacoplan Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD)*; NCT03525600 / APL2-303 [online]. 2023 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03525600>.

Ausschlussgrund: A1

11. ClinicalTrialsGOV. *A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal Pegcetacoplan Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD)*; NCT03525613 / APL2-304 [online]. 2023 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03525613>.

Ausschlussgrund: A1

12. ClinicalTrialsGOV. *An Open Label, Prospective, Study to Assess the Safety, Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of APL-2 in Patients With Warm Type Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) or Cold Agglutinin Disease (CAD)*; NCT03226678 / APL2-CP-AIHA-208 [online]. 2024 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03226678>.

Ausschlussgrund: A1

13. ClinicalTrialsGOV. *A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Biologic Activity of APL-2 in Patients With IgA Nephropathy, Lupus Nephritis, Primary Membranous Nephropathy, or C3 Glomerulopathy (C3 Glomerulonephritis and Dense Deposit*

Disease); NCT03453619 / APL2-201 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03453619>.

Ausschlussgrund: A5

14. ClinicalTrialsGOV. *A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)*; NCT04579666 / APL2-ALS-206 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04579666>.

Ausschlussgrund: A1

15. ClinicalTrialsGOV. *A Phase 2, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter, Masked Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Multidose APL 3007 in Combination With Syfovre/Pegcetacoplan (APL-2) in Patients Diagnosed With Geographic Atrophy Secondary to Age Related Macular Degeneration*; NCT07215390 / APL3007-GA-201 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07215390>.

Ausschlussgrund: A1

16. ClinicalTrialsGOV. *A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Subjects With Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration*; NCT04770545 / APL2-GA-305 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770545>.

Ausschlussgrund: A1

17. ClinicalTrialsGOV. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With Cold Agglutinin Disease (CAD)*; NCT05096403 / Sobi.PEGCET-101 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05096403>.

Ausschlussgrund: A1

18. ClinicalTrialsGOV. *A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Adults at High Risk of Delayed Graft Function (DGF) Following Kidney Allograft Transplantation*; NCT07020832 / APL2-DGF-318 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07020832>.

Ausschlussgrund: A1

19. ClinicalTrialsGOV. *A Phase 3B, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Pegcetacoplan in a Prefilled Syringe in Participants With Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration*; NCT07214740 / APL2-GA-317 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07214740>.

Ausschlussgrund: A1

20. ClinicalTrialsGOV. *A Phase I, Multi-center, Multi-part Study to Investigate Safety, Tolerability, PK, PD, and Immunogenicity of RO7669330 Intravitreal Injections in Participants With GA Secondary to AMD: Part 1A: Open-label, MAD; Part 1B: Randomized PD Pilot; Part 2: Masked, Randomized, Active-comparator-controlled*; NCT06961370 / BP45482 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06961370>.

Ausschlussgrund: A1

21. ClinicalTrialsGOV. *A Phase I/II Study of Complement Inhibition in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*; NCT07214298 / I-4316824 / NCI-2025-06680 / I-4316824 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07214298>.

Ausschlussgrund: A1

22. ClinicalTrialsGOV. *A Prospective, Multicenter, Open-Label, Observational Phase 4 Study to Evaluate Real-World Safety, Tolerability, and Treatment Patterns of Pegcetacoplan (Syfovre) in Patients With Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration*; NCT06161584 / APL2-GA-411 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06161584>.

Ausschlussgrund: A1

23. ClinicalTrialsGOV. *A Sequential Phase 2/3, Single-Arm, Open-Label Study in Adults Followed by a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL2 in Adults and Adolescents With Focal Segmental Glomerulosclerosis*; NCT07213960 / APL2-FSG-319 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07213960>.

Ausschlussgrund: A1

24. ClinicalTrialsGOV. *A Single Arm, Long-term, Multicentre Observational Study to Evaluate Effectiveness of Pegcetacoplan Under Real World Conditions in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*; NCT05776472 / Sobi.PEGCET-304 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05776472>.

Ausschlussgrund: A1

25. ClinicalTrialsGOV. *An Open Label, Non-Randomized, Multi-Center Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*; NCT03531255 / APL2-307 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03531255>.

Ausschlussgrund: A1

26. ClinicalTrialsGOV. *An Open Label, Single-Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Biologic Activity of Pegcetacoplan in Pediatric Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*; NCT04901936 / APL2-PNH-209 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04901936>.

Ausschlussgrund: A1

27. ClinicalTrialsGOV. *An Open-Label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Patients With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis*; NCT05809531 / APL2-C3G-314 / 2023-504625-39-00 / U1111-1290-7826 / 2022-002833-33 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05809531>.

Ausschlussgrund: A5

28. ClinicalTrialsGOV. *An Open-Label, Randomized, Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the Treatment of Post-Transplant Recurrence of C3G or IC-MPGN*; NCT04572854 / APL2-C3G-204 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04572854>.

Ausschlussgrund: A6

29. ClinicalTrialsGOV. *An Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With Transplant-associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT); NCT05148299 / Sobi.PEGCET-201 / 2023-510443-37-00 / 2021-003157-27* [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05148299>.

Ausschlussgrund: A1

30. ClinicalTrialsGOV. *Home Reported Outcomes in PNH: A Mobile App-Based, Prospective, Observational Program to Evaluate Disease Burden and Treatment Patterns in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the US; NCT06411626 / CLNP023CIUS01* [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06411626>.

Ausschlussgrund: A1

31. ClinicalTrialsGOV. *Randomized Phase 2 Trial of APL-2 With Pembrolizumab vs. APL-2 With Pembrolizumab and Bevacizumab vs. Bevacizumab Alone in Patients With Recurrent Ovarian Cancer and Persistent Malignant Effusion; NCT04919629 / I 798120 / NCI-2021-04265 / I 798120 / R01CA267690* [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04919629>.

Ausschlussgrund: A1

32. ClinicalTrialsGOV. *Randomized, Double-masked, Active-controlled, Multicenter Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Regimens of Intravitreal BI 771716 Against Pegcetacoplan in Participants With Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration VERDANT Trial; NCT06722157 / 1497-0002 / U1111-1308-7923* [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06722157>.

Ausschlussgrund: A1

33. ClinicalTrialsGOV. *US Early Access Program for the Treatment of Patients With C3 Glomerulopathy or Primary Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis With Pegcetacoplan; NCT04729062 / APL2-C3G-801* [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04729062>.

Ausschlussgrund: A5

34. CTIS. *A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Subjects with Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration; EUCT-2024-512945-18-00* [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512945-18-00>.

Ausschlussgrund: A1

35. CTIS. *An Open-Label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Participants With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (VALE); EUCT-2023-504625-39-00* [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504625-39-00>.

Ausschlussgrund: A5

36. CTIS. *An Open-Label, Randomized, Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the Treatment of Post-Transplant Recurrence of C3G or*

IC-MPGN; EUCT-2024-511544-36-00 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511544-36-00>.

Ausschlussgrund: A6

37. CTIS. *An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Biologic Activity of Pegcetacoplan in Pediatric Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; EUCT-2024-516350-22-00* [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516350-22-00>.

Ausschlussgrund: A1

38. EU-CTR. *A Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in subjects with amyotrophic lateral sclerosis (ALS); 2019-003797-10* [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003797-10.

Ausschlussgrund: A1

39. EU-CTR. *A Phase 3 open-label, multicenter, extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of pegcetacoplan in subjects with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration; 2020-002931-32* [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002931-32.

Ausschlussgrund: A1

40. EU-CTR. *A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal Pegcetacoplan Therapy with Sham Injections in Patients with Geographic A(...); 2018-001435-52* [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001435-52.

Ausschlussgrund: A1

41. EU-CTR. *A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal Pegcetacoplan Therapy with Sham Injections in Patients with Geographic A(...); 2018-001436-22* [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001436-22.

Ausschlussgrund: A1

42. EU-CTR. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD); 2021-003160-27* [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003160-27.

Ausschlussgrund: A1

43. EU-CTR. *A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH); 2018-004220-11* [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004220-11.

Ausschlussgrund: A1

44. EU-CTR. *A Phase IIa, Open Label, Multiple Dose Study to Assess the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered APL-2 in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*; 2017-005140-16 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005140-16.

Ausschlussgrund: A1

45. EU-CTR. *A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*; 2017-004268-36 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004268-36.

Ausschlussgrund: A1

46. EU-CTR. *AN INTERNATIONAL, MULTICENTRE, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TWO DIFFERENT VACCINATION REGIMENS OF IMMUNOTHERAPY WITH ALLOGENEIC DENDRITIC CELLS, DCP-001, IN PATIENTS WITH (...)*; 2017-003426-32 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003426-32.

Ausschlussgrund: A1

47. EU-CTR. *An open label, prospective, study to assess the safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of APL-2 in patients with Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) or Cold Agglutinin Di(...)*; 2017-003363-35 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003363-35.

Ausschlussgrund: A1

48. EU-CTR. *An Open-Label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Participants With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferati(...)*; 2022-002833-33 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002833-33.

Ausschlussgrund: A5

49. EU-CTR. *An Open-label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*; 2019-001106-23 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001106-23.

Ausschlussgrund: A1

50. EU-CTR. *AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, CONTROLLED, PHASE 2 STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF PEGCETACOPLAN IN THE TREATMENT OF POST-TRANSPLANT RECURRENCE OF C3G OR IC-MPGN*; 2020-002637-15 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002637-15.

Ausschlussgrund: A6

51. EU-CTR. *An Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Transplant-associated Thrombotic Microangiopathy ((...); 2021-003157-27 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003157-27.*

Ausschlussgrund: A1

52. EU-CTR. *An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Biologic Activity of Pegcetacoplan in Pediatric Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; 2020-001350-21 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001350-21.*

Ausschlussgrund: A1

53. EU-CTR. *RANDOMIZED PHASE III-STUDY ON VALPROIC ACID IN COMBINATION WITH ALL-TRANS RETINOIC ACID, STANDARD INDUCTION- AND CONSOLIDATION THERAPY IN OLDER PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA; 2004-004320-13 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004320-13.*

Ausschlussgrund: A1

54. EU-CTR. *RANDOMIZED PHASE II-STUDY ON VALPROIC ACID, ALL-TRANS RETINOIC ACID AND THEIR COMBINATION IN INDUCTION AND CONSOLIDATION THERAPY AS WELL AS PEGFILGRASTIM AFTER CONSOLIDATION THERAPY IN YOUNGER PATI(...); 2004-004321-95 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004321-95.*

Ausschlussgrund: A1

55. EU-CTR. *Un estudio de fase II de tamibaroteno en pacientes con leucemia promielocítica aguda que hayan recibido terapia previa con ATRA y trióxido de arsénico (STAR-1); 2007-002183-99 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002183-99.*

Ausschlussgrund: A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VALIANT (APL2-C3G-310)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie APL2-C3G-310 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Pegcetacoplan bei Patienten mit C3-Glomerulopathie (C3G) oder immunkomplexvermittelter membranproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN).</p> <p>Primäres Studienziel:</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von zweimal wöchentlich subkutan s. c. verabreichtem Pegcetacoplan gegenüber Placebo bei Patienten mit C3G oder primärer pIC-MPGN anhand der Verringerung der Proteinurie.</p> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung des Effekts von Pegcetacoplan auf die eGFR • Auswertung des Effekts von Pegcetacoplan auf zusätzliche krankheitsbezogene C3G/IC-MPGN-Parameter • Bewertung der Sicherheit von Pegcetacoplan über eine 52-wöchige Behandlung <p>Explorative Studienziele:</p> <p>Charakterisierung zusätzlicher klinischer, chemischer und histologischer Befunde bei C3G/IC-MPGN unter Behandlung mit Pegcetacoplan.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1)</p> <p>Verblindung: doppelblinde Studie (<i>RCP</i>)</p> <p>Studienhorizont:</p> <p>Die geplante Studiendauer für jeden Probanden betrug maximal etwa 70 Wochen. Die Studie bestand aus 4 Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil 1: 10-wöchige <i>Screening-Phase</i> • Teil 2: 26-wöchige <i>RCP</i> • Teil 3: 26-wöchige <i>OLP</i> • Teil 4: 8-wöchige <i>Nachbeobachtungsphase</i> (nur für Probanden, die nicht an einer <i>Long-Term Extension Study</i> teilnehmen (Studie APL2-C3G-314)) <p>Teil 1: <i>Screening-Phase</i> (10 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probanden wurden gescreent, um sicherzustellen, dass sie die Einschlusskriterien erfüllen • Eine 24-Stunden-Urinprobe sowie 3 Sätze von dreifachen FMU (Urinproben an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3 aufeinanderfolgenden Tagen) wurden entnommen, um die Eignung für die Studienteilnahme zu bestimmen und einen Baseline-Wert für das FMU-uPCR zu ermitteln</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei erwachsenen Probanden wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt, um Diagnose und Teilnahmeberechtigung zu bestätigen und als Baseline-Wert für die Nierenbiopsie zu dienen. Eine frühere Nierenbiopsie, die innerhalb von 28 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt wurde, konnte zur Bestätigung der Teilnahmeberechtigung herangezogen werden und diente als Biopsie zu Baseline – vorausgesetzt, sie wurde durch eine zentrale pathologische Untersuchung als angemessen bestätigt. Für die Teilnahme von Jugendlichen war eine Nierenbiopsie nicht erforderlich, sofern bereits eine angemessene frühere Nierenbiopsie zur Diagnosestellung vorlag, selbst wenn diese mehr als 28 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt wurde. • Retrospektive Daten aus einem Zeitraum von bis zu 3 Jahren vor Studienbeginn wurden erhoben, um die historische eGFR zu berechnen (unter Verwendung der Kreatinin-Gleichung der CKD-EPI-Formel für Erwachsene und der Bedside Schwartz-Gleichung für Jugendliche). • Impfungen gegen <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> (Typ A, C, W, Y und B) und <i>Haemophilus influenzae</i> (Typ B) waren obligatorisch, es sei denn, es lagen dokumentierte Nachweise vor, dass die Probanden die empfohlenen Impfungen bereits erhalten hatten oder nicht darauf reagierten. Falls erforderlich, wurde die Impfserie mindestens 14 Tage vor der Randomisierung begonnen. <p>Teil 2: RCP (26 Wochen)</p> <p>Probanden, die alle Einschlusskriterien erfüllten und keines der Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden im Verhältnis 1:1 entweder dem Pegcetacoplan-Arm oder dem Placebo-Arm zufällig zugewiesen. Um ein Gleichgewicht zwischen den Gruppen zu gewährleisten, wurden 2 Stratifizierungsfaktoren auf die Randomisierung angewendet. Der erste Stratifizierungsfaktor untersuchte Probanden mit einem Rezidiv nach der Transplantation im Vergleich zu Probanden ohne Transplantation; der zweite Stratifizierungsfaktor untersuchte Probanden mit Nierenbiopsien zu Beginn (entweder während des Screenings entnommen oder eine frühere Biopsie innerhalb von 28 Wochen vor der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung) im Vergleich zu Probanden ohne Nierenbiopsien zu Beginn.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pegcetacoplan-Gruppe: Die Probanden erhielten zweimal wöchentlich s. c. Pegcetacoplan. • Placebo-Gruppe: Die Probanden erhielten zweimal wöchentlich s. c. Placebo. • Es wurde alle Maßnahmen ergriffen, um Änderungen an medikamentösen Behandlungen im Zusammenhang mit der C3G/IC-MPGN-Erkrankungen zu minimieren. • Bei jedem Besuch wurden eine dreifache Sammlung des FMU durchgeführt. Zusätzlich erfolgte in Woche 25 eine weitere dreifache FMU-Sammlung. • Sicherheit und Wirksamkeit wurden bewertet. • Am Ende des <i>RCP</i> wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt, die für erwachsene Probanden erforderlich war, um in die offene Phase (Teil 3) überzugehen. Probanden unter 18 Jahren mussten keine Nierenbiopsien durchführen lassen und konnten nach Abschluss aller Untersuchungen – mit Ausnahme der Nierenbiopsie – nach einer zusätzlichen Wartezeit von 3 Wochen (Wochen 24 bis 26) in die <i>OLP</i> übergehen. <p>Teil 3: <i>OLP</i> (26 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Probanden wurden zweimal wöchentlich mit Pegcetacoplan behandelt, um die Beständigkeit der Reaktion sowie die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit zu beurteilen. Die Open-Label-Dosierung begann beim ersten Besuch nach der Nierenbiopsie in Woche 26 für Erwachsene Probanden sowie für Jugendlichen, die Nierenbiopsien durchgeführt hatten. Für Jugendliche, die keine Nierenbiopsien durchführten, begann die Open-Label-Dosierung beim Besuch in Woche 26. • Am Ende der <i>OLP</i> konnte optional eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. <p>Teil 4: <i>Nachbeobachtungszeitraum</i> (8 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probanden, die nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung mit Pegcetacoplan profitieren, wurden nach Abschluss der <i>OLP</i> in die <i>Long-Term Extension Study</i> aufgenommen. • Probanden, die nicht in die <i>Long-Term Extension Study</i> eintraten, beendeten die Behandlung mit Pegcetacoplan und absolvierten die 8-wöchige <i>Nachbeobachtungsphase</i>. <p>Ausführung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>RCP</i>: placebokontrolliert, zueiarmig

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Screening, OLP, Follow-Up</i>: nicht kontrolliert, einarmig <p>Studienorganisation: multizentrisch, multinational</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll (26 September 2019) wurde viermal geändert. Die wichtigsten Änderungen des Protokolls sind im Folgenden aufgeführt:</p> <p>Amendment 1 (12. März 2021)</p> <p><u>Änderungen am Studiendesign und der Begründung</u></p> <p>Das Studiendesign wurde aktualisiert, sodass die <i>RCP</i> nun doppelt verblindet ist. Zudem wurde ein Abschnitt hinzugefügt, der die Begründung für das Studiendesign erläutert.</p> <p>Die <i>Nachbeobachtungsphase</i> für Probanden, die Pegcetacoplan nicht weiter erhalten, wurde von 24 auf 8 Wochen verkürzt.</p> <p>Es wurde die Anforderung hinzugefügt, dass mindestens 10 Probanden mit einem Rezidiv von C3G oder pIC-MPGN nach einer Transplantation an der Studie teilnehmen müssen.</p> <p>Eine Zwischenanalyse der Wirksamkeit wurde ergänzt, diese wurde durchgeführt, sobald alle Probanden die 26-wöchige <i>RCP</i> abgeschlossen hatten.</p> <p>Eine optionale Nierenbiopsie in Woche 52 wurde hinzugefügt, um die Bewertung des überarbeiteten primären Endpunkts zu unterstützen.</p> <p><u>Änderungen der Studienendpunkte</u></p> <p>Der primäre Endpunkt wurde angepasst. Anstatt die <i>Änderung der FMU-uPCR von der Baseline bis Woche 26</i> zu messen, wurde nun der Anteil der Probanden erfasst, die eine <i>Verringerung der FMU-uPCR um mindestens 50 %</i> erreichten und deren <i>eGFR</i> in Woche 52 gegenüber Baseline stabil oder verbessert war.</p> <p>Eine umfassende Überarbeitung der sekundären Wirksamkeitseindpunkte, explorativen Endpunkte und Sicherheitsendpunkte wurde vorgenommen.</p> <p><u>Änderungen bei der Probandenauswahl</u></p> <p>Die Einschlusskriterien wurden geändert, um die Aufnahme von Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg (statt 42 kg) zu ermöglichen.</p> <p>Die Einschlusskriterien wurden erweitert, um eine klare Definition von Frauen im gebärfähigen Alter sowie eine präzise Beschreibung des gebärfähigen Alters bereitzustellen.</p> <p>Ein neues Einschlusskriterium wurde hinzugefügt, so dass Probanden bereit und in der Lage sein mussten, sich Pegcetacoplan selbst zu verabreichen, oder dass sie einen Betreuer hatten, der die Verabreichung übernehmen konnte.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein Ausschlusskriterium für eine absolute Neutrophilenzahl von mindestens 1.000 Zellen/mm³ beim Screening wurde eingeführt.</p> <p>Ein Ausschlusskriterium für Probanden mit Überempfindlichkeit gegen Pegcetacoplan oder Hilfsstoffe wurde hinzugefügt.</p> <p>Ein Ausschlusskriterium für Probanden mit einer Meningokokken-Erkrankung in der Vorgeschichte wurde hinzugefügt.</p> <p>Ein Ausschlusskriterium für Probanden mit bekannter oder vermuteter hereditärer Fruktoseintoleranz wurde hinzugefügt.</p> <p>Ein Ausschlusskriterium für Probanden mit Leberfunktionsstörungen wurde entfernt.</p> <p>Das Einschlusskriterium für einen BMI ≤ 35 kg/m² wurde durch ein Ausschlusskriterium für ein Gewicht > 100 kg ersetzt.</p> <p><i>Änderungen der Studienintervention</i></p> <p>Die Dosierungsempfehlungen wurden überarbeitet, indem Schemata für jugendliche Probanden ≥ 50 kg, $35 < 50$ kg und $20 < 35$ kg hinzugefügt wurden.</p> <p>Die Formulierung der Impfanforderungen wurde angepasst, um die Richtlinien des Beratungsausschusses für Impfpraktiken zu zitieren und mit den aktuellen Unternehmenspraxis in Einklang zu bringen.</p> <p>Die Beschreibung der Verfahren zur Verblindung und Entblindung wurde hinzugefügt.</p> <p><i>Änderungen der Studienbewertung</i></p> <p>Klarere Anweisungen zur dreifachen Urinabnahme bei der ersten Morgenurinsammlung wurden hinzugefügt.</p> <p>Zusätzliche Anweisungen zur Entnahme von Nierenbiopsieproben, einschließlich einer Klarstellung der Biopsieanforderungen für jugendliche Probanden, wurden eingefügt.</p> <p>Farbfundusfotografie wurde als optionale augenärztliche Untersuchung hinzugefügt. Es wurde klargestellt, dass die Untersuchung auch eine grundlegende ophthalmologische Untersuchung umfassen sollte.</p> <p><i>Änderungen der Sicherheitsberichterstattung</i></p> <p>Die Formulierungen zur Beschreibung, Überwachung und Meldung von UE und SUE wurden aktualisiert, um sie an die aktuelle Unternehmenspraxis anzupassen, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überarbeitete Definition der Begriffe - Aktualisierte Beschreibung der Bewertung und Dokumentation von UE - Klärung der Zuständigkeiten und Verfahren für die Meldung von SUE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Klärung der Zuständigkeiten und Verfahren für die Meldung von Schwangerschaften - Hinzufügung von Leitlinien für die Definition und Meldung von Missbrauch, Fehlgebrauch, Überdosierung und Medikationsfehlern <p><i>Änderungen bei den statistischen Analysen</i></p> <p>Die Beschreibungen der statistischen Analysen wurden aktualisiert, um sie an die überarbeiteten Endpunkte anzupassen.</p> <p>Die Beschreibung der Stichprobengrößenbewertung wurde überarbeitet und eine Beschreibung der Zwischenanalyse der Wirksamkeit hinzugefügt.</p> <p><i>Änderungen bei der Studiendurchführung</i></p> <p>Die Vorgehensweise zur Einholung der Einwilligung nach Aufklärung wurde aktualisiert.</p> <p><i>Änderungen bei der COVID-19-Kontinuität</i></p> <p>Formulierungen zu COVID-19-bedingten Risiken und Maßnahmen zu deren Minderung wurde ergänzt.</p> <p>Amendment 2 (14. August 2021)</p> <p><i>Änderungen am Studiendesign und der Begründung</i></p> <p>Die geplante Probandenzahl wurde von 90 auf 80–100 geändert.</p> <p>Die Impfstrategie sowie der prophylaktische Einsatz von Antibiotika in der Risiko-/Nutzendiskussion präzisiert.</p> <p>Die primären und wichtigen sekundären Studienziele wurden an die geänderten Endpunkte angepasst.</p> <p>Die Mindestanforderung an posttransplantierten Nierenprobanden wurde von 10 auf 77 native Nieren geändert.</p> <p>Eine Mindestanzahl von 8 Jugendlichen wurde hinzugefügt.</p> <p>Das Diagramm zum Studienschema wurde überarbeitet.</p> <p><i>Änderungen der Studienendpunkten</i></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde geändert, um die <i>eGFR-Komponente</i> zu entfernen.</p> <p>Der Anteil der Probanden mit einer <i>FMU-uPCR-Reduktion von mindestens 50 %</i> als sekundären Wirksamkeitsendpunkt wurde entfernt.</p> <p>Die primären und wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden von Woche 52 auf Woche 26 geändert.</p> <p>Die sekundären und explorativen Endpunkte wurden überarbeitet und neu organisiert (einschließlich Zeitpunkt der Bewertungen).</p> <p><i>Änderungen bei der Probandenauswahl</i></p> <p>Das Mindestkörpergewicht wurde auf 30 kg erhöht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Einschlusskriterien wurden aktualisiert, um Nachweise für aktive Nierenkrankheit zu definieren, und die zentrale medizinische Überprüfung wurde entfernen.</p> <p>Die Einschlusskriterien wurden aktualisiert, um akzeptable stabile Behandlungsregime für C3G/IC-MPGN zu definieren.</p> <p>Der Abschnitt zum Ersetzen von Probanden wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass Probanden, die die Studie abbrechen, nicht ersetzt werden.</p> <p><u>Änderungen der Studienintervention</u></p> <p>Der Abschnitt zu Nierenbiopsien bei jugendlichen Probanden wurde klarer formuliert, um darauf hinzuweisen, dass Biopsien von jugendlichen Probanden in den USA nicht zu Forschungszwecken entnommen werden.</p> <p>Ein separater Unterabschnitt für die „Begleitmedikation“ wurde erstellt, um zulässige vorherige Medikationen zu beschreiben.</p> <p>Ein neuer Abschnitt wurde hinzugefügt, der mögliche Notfallbehandlungen für C3G/IC-MPGN diskutiert.</p> <p><u>Änderungen der Studienbewertung</u></p> <p>Es wurden Spezifikationen zur Verwendung der Bedside-Schwartz-Gleichung für jugendliche Probanden hinzugefügt, da diese zuvor fehlte.</p> <p>Eine Brust-Radiografie wurde zum Aktivitätsplan und zur Diskussion der Sicherheitsverfahren hinzugefügt.</p> <p>Fibrinogen wurde entfernt und die Prothrombinzeit zum Gerinnungsabschnitt der Laborbewertungstabelle hinzugefügt.</p> <p><u>Änderungen der Sicherheitsberichterstattung</u></p> <p>Ein Abschnitt, der UE von besonderem Interesse beschreibt, wurde hinzugefügt.</p> <p><u>Änderungen der statistischen Analyse</u></p> <p>Die Diskussion über die Extrapolation der Placebo-Ansprechrates von Woche 26 auf Woche 52 wurde entfernt.</p> <p>Die potenzielle Revision der Stichprobengröße wurde entfernt.</p> <p>Die Berechnungen der <i>FMU-uPCR</i> für Baseline, Woche 26 und Woche 52 wurde von durchschnittlich 9 Proben auf durchschnittlich 6 bis 9 Proben geändert.</p> <p>Die Diskussion der primären und alternativen Schätzwerte wurde hinzugefügt.</p> <p>Die Diskussion über ICE und deren Handhabung bei der Bewertung des primären Endpunkts wurde hinzugefügt.</p> <p>Die Beschreibung der Responderanalyse für <i>FMU-uPCR</i>- und <i>eGFR</i>-Endpunkte wurde aktualisiert.</p> <p>Die Beschreibungen der Analyse sekundärer Endpunkte wurden überarbeitet und präzisiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Zwischenanalysen (Zwischenanalyse 1 zur Anpassung der Stichprobengröße und Zwischenanalyse 2 zur frühen Wirksamkeitsbewertung) wurden entfernt.</p> <p><u>Änderungen bei der Studiendurchführung</u></p> <p>Ein Abschnitt zur Beschreibung der maximalen Blutentnahmemengen wurde hinzugefügt.</p> <p>Die zentrale medizinische Überprüfung zur Bestätigung der Diagnose und Eignung wurde entfernt.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass Vertreter von Apellis keine verblindete Daten überprüfen werden.</p> <p><u>Änderungen bei der COVID-19-Kontinuität</u></p> <p>Die COVID-19-Impfung wurde zum Abschnitt zur Risikominderung bei COVID-19 und zum COVID-19-Anhang hinzugefügt.</p> <p><u>Änderungen bei der Dokumentenstruktur</u></p> <p>Ein Anhang mit einer Auflistung der vorherigen Überarbeitungshistorie des Dokuments wurde hinzugefügt.</p> <p>Amendment 3 (03. März 2023)</p> <p><u>Änderungen am Studiendesign und der Begründung</u></p> <p>Eine aktualisierte Zusammenfassung der klinischen Erfahrung, die die Studie APL2-308 einschließt, wurde hinzugefügt.</p> <p>Die Dauer der <i>Screening-Phase</i> wurde von 8 auf 10 Wochen erhöht, was zu einer Verlängerung der Gesamtteilnahmedauer auf 70 Wochen führte.</p> <p>Die Mindestanzahl jugendlicher Probanden wurde von 8 auf 10 erhöht.</p> <p>Das Studienschema-Diagramm wurde überarbeitet.</p> <p><u>Änderungen der Studienendpunkte</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde geändert: statt des <i>Anteils der Probanden mit einer Reduktion der FMU-uPCR von mindestens 50 % gegenüber Baseline</i> wird nun das <i>logarithmisch transformierte Verhältnis der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</i> gemessen.</p> <p>Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wurde geändert auf den <i>Anteil der Probanden, die die Kriterien für das Erreichen eines zusammengesetzten renalen Endpunkts erfüllen (eine stabile oder verbesserte eGFR gegenüber Baseline ($\leq 15\%$ Reduktion der eGFR) und eine $\geq 50\%$ Reduktion der FMU-uPCR gegenüber Baseline).</i></p> <p>Die <i>Veränderung der eGFR zu Baseline</i> wurde auf einen sekundären Endpunkt eskaliert.</p> <p>Der <i>Anteil der Probanden mit einer Reduktion von mindestens 50 % zu Baseline in FMU-uPCR</i> wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der sekundäre Endpunkt der <i>Veränderung der FMU-uPCR zu Baseline</i> wurde entfernt.</p> <p>Explorative Endpunkte wurden überarbeitet und neu organisiert, um sie an die Änderungen der primären und sekundären Endpunkte anzupassen.</p> <p>Pharmakokinetische, pharmakodynamische und immunogenetische Endpunkte wurden neu organisiert und unter einer Überschrift zusammengefasst.</p> <p><u>Änderungen bei der Probandenauswahl</u></p> <p>Es wurde klargestellt, dass biopsiebasierte Einschlusskriterien sowohl für im Rahmen der Studie entnommene Biopsien zu Baseline als auch für frühere Biopsien gelten, die innerhalb von 28 Wochen nach der Randomisierung entnommen und als Biopsien zu Baseline verwendet wurden.</p> <p>Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren wurden zur Beschreibung stabiler Behandlungsschemata für C3G/IC-MPGN hinzugefügt.</p> <p>Die Zeitvorgaben für stabile Dosierungsschemata wurden aktualisiert, um den Verweis auf die Nierenbiopsie zu Baseline zu entfernen. Die Zeitvorgaben für stabile Behandlungsanforderungen basierten nun ausschließlich auf der Randomisierung.</p> <p>Ein kürzlich aufgetretener schwerer Infektionsfall wurde als Ausschlusskriterium hinzugefügt.</p> <p><u>Änderungen der Studienintervention</u></p> <p>Es wurde klargestellt, wann die Open-Label-Dosierung beginnen wird.</p> <p>Die Impfpfehlungen wurden aktualisiert, um die potenzielle Verwendung lokaler Richtlinien als Alternative zu den ACIP-Richtlinien zu berücksichtigen.</p> <p>Die Diskussion zur Impfung gegen <i>S. pneumoniae</i> wurde aktualisiert, um den kürzlichen Änderungen der ACIP-Richtlinien widerzuspiegeln.</p> <p><u>Änderungen bei der Studienbewertung</u></p> <p>Testen auf C3NeF aus nach dem Screening gesammelten Proben wurde entfernt.</p> <p>Der Zeitpunkt für die Entnahme von Nierenbiopsien zu Baseline und in Woche 26 sowie der Anforderungen für die Verwendung einer vorherigen Biopsie als Biopsie zu Baseline wurden klargestellt.</p> <p>Anforderungen für Röntgenaufnahmen des Brustkorbs wurden klargestellt, und die Radiografie in der Baseline wurde auf Besuch 2 verschoben.</p> <p><u>Änderungen bei der Sicherheitsberichterstattung</u></p> <p>Die Bewertung des Schweregrades der UE wurde überarbeitet.</p> <p>Die Beschreibung der Verfahren zur Meldung von SUE an Apellis wurde aktualisiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Beschreibung der Verfahren zur Überwachung und Meldung von Schwangerschaften an Apellis wurde überarbeitet.</p> <p><u>Änderungen bei der statistischen Analyse</u></p> <p>Die Diskussion über die Bestimmung der Stichprobengröße wurde aktualisiert.</p> <p>Die Diskussion der Wirksamkeitsanalysen wurde überarbeitet.</p> <p><u>Änderungen bei der Studiendurchführung</u></p> <p>Die Screening-Verfahren, einschließlich der Maßnahmen zur erneuten Screening-Bewertung, wurde präzisiert.</p> <p>Richtlinien zur Beendigung der Studienbehandlung, zum Studienabbruch und zu den in diesen Situationen durchzuführenden Maßnahmen wurden klargestellt.</p> <p>Es wurden Anweisungen zur Wiederaufnahme der Dosierung hinzugefügt, falls geplante Dosen versäumt wurden.</p> <p>Die Anforderungen zur Verblindung der Studienbehandlung wurden verdeutlicht.</p> <p>Es wurde die Möglichkeit des direkten Versands des Prüfpräparats und/oder zusätzlicher Studienmaterialien an die Teilnehmenden ergänzt, sofern dies zulässig ist.</p> <p>Richtlinien zu Infusionsstellen wurden präzisiert.</p> <p><u>Änderungen bei der Dokumentenstruktur</u></p> <p>Der verantwortliche medizinische Direktor wurde aktualisiert.</p> <p>Die Bezeichnung „Subject“ wurde durch „Probanden“ ersetzt.</p> <p>Amendment 4 (25. April 2024)</p> <p><u>Änderungen der Studienendpunkte</u></p> <p>Die Reihenfolge der sekundären Endpunkte wurde überarbeitet; <i>die Veränderung der eGFR nach 26 Wochen</i> ist nun der letzte sekundäre Endpunkt.</p> <p>Der explorative Endpunkt zur <i>Bewertung der Normalisierung der Hämaturie</i> wurde entfernt.</p> <p>Der explorative Endpunkt der Bewertung von <i>Veränderungen der Drusen nach 26 Wochen</i> wurde entfernt.</p> <p><u>Änderungen der Studienbewertung</u></p> <p>Die Beschreibung des Zeitfensters für die Durchführung der optionalen Aktivitäten (ophthalmologische Untersuchungen und GFR-Messung) wurde überarbeitet.</p> <p><u>Änderungen in der Sicherheitsberichterstattung</u></p> <p>Die Definition von TEAE sowie der Zeitraum für deren Erfassung und Meldung wurden verschoben.</p> <p><u>Änderungen bei der statistischen Analyse</u></p> <p>Strategien zur Bewältigung von ICE wurden aktualisiert.</p> <p>Die Beschreibung der Datenprüfung für das Analyseset wurde überarbeitet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es wurde eine Klärung des Analysesets für die Auswertung von Endpunkten in Bezug auf Nierenbiopsie-Beobachtungen vorgenommen.</p> <p><u>Änderungen der Studiendurchführung</u></p> <p>Eine Beschreibung der Aktivitäten zum Abschluss der Probandenrekrutierung wurde hinzugefügt.</p> <p>Die Beschreibung der Bewertung von Anti-Drug-Antikörpern wurde überarbeitet.</p> <p><u>Änderungen in der Dokumentenstruktur</u></p> <p>Ein Anhang mit länderspezifischen Änderungen des Protokolls wurde hinzugefügt. Diese Anpassungen wurden für Kanada, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Israel, Japan, und Schweiz vermerkt.</p> <p>Relevante Änderungen im Statistischen Analyseplan (SAP) Version 2.0 (27.07.2024) gegenüber der initialen SAP Version</p> <p>Die folgenden Änderungen wurden im SAP V2.0 gegenüber der initialen SAP Version 1.0 vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Reihenfolge der wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte: Die <i>Veränderung der eGFR gegenüber Baseline</i> wurde nun als letzter wichtiger sekundärer Endpunkt festgelegt. • Der explorative Endpunkt zur <i>Bewertung der Normalisierung der Hämaturie</i> wurde entfernt. • Der explorative Endpunkt zur <i>Bewertung von Veränderungen der Drusen nach 26 Wochen</i> wurde gestrichen. • Es wurden aktualisierte Strategien für den Umgang mit ICE eingeführt. • Die modifizierte mITT-Gruppe wurde aus den statistischen Analysesätzen entfernt. • Weitere Details zur Analyse des Endpunkts <i>C3c-Färbung</i> wurden bereitgestellt. • Es wurden zusätzliche Informationen zur Analyse der TTE-Endpunkte geliefert. • Weitere Details zur Analyse der Endpunkte <i>FACIT-Fatigue-Fragebogen, EQ-5D-5L VAS</i> und <i>WPAI-Fragebogen</i> wurden bereitgestellt. • Zusätzliche Einzelheiten zur Immunogenitätsanalyse wurden ergänzt. • Weitere Details zur Analyse der Grunderkrankungsmerkmale wurden bereitgestellt. • Es wurden aktualisierte Strategien für den Umgang mit fehlenden Daten in der PP-Analyse eingeführt. • Weitere Klarstellungen wurden zu den Kovarianzstrukturen der MMRM gemacht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Weitere Details zum Analysefenster-Mapping für Roll-over-Teilnehmer wurden bereitgestellt. • Für die Endpunkte <i>C3c histologischer Aktivitätsscore</i>, <i>FACIT-Fatigue-Fragebogen</i> und <i>KDQOL-Fragebogen</i> wurde in der Null- bzw. Alternativhypothese klargestellt, dass die Veränderung gegenüber der Baseline modelliert wird, nicht jedoch der Wert in Woche 26. • Für die wichtigsten sekundären Endpunkte Aktivitätswert und <i>Verringerung der C3c-Färbung</i> wurde klargestellt, dass die Modellierung nur auf erwachsenen Probanden basiert. • Es wurden aktualisierte Analysen für den explorativen Endpunkt der jährlichen <i>Änderungsrate der eGFR über bis zu 3 Jahre</i> vor dem Screening vorgenommen. • Es wurden aktualisierte Analysen für den explorativen Endpunkt der <i>glomerulären Makrophagenzahl</i> durchgeführt. • Es wurden aktualisierte Analysen für den explorativen Endpunkt des <i>PGIC-Fragebogens</i> vorgenommen. • Weitere Details zum Endpunkt <i>Aktivitätsscore</i> wurden in Bezug auf die primären und sekundären Berichte sowie die Urteilsfindung ergänzt. • Es wurden verschiedene Randomisierung-Seeds für unterschiedliche Endpunkte zugewiesen. • Die Sicherheitsanalyse wurde aktualisiert, um zusammenfassende Tabellen für <i>AESI</i> und <i>UE</i> hinzuzufügen. • Eine neue Subgruppe mit dem Titel „Verwendung von Immunsuppressiva zu Beginn der Studie“ wurde in alle Subgruppenanalysen aufgenommen und auch in die Modellierung der primären Analyse integriert. • Es wurden Klarstellungen in Form von sprachlichen Anpassungen hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Diagnose und Hauptkriterien für die Aufnahme: Patienten mit der Diagnose C3G oder primärem pIC-MPGN, einschließlich Patienten mit einem Rezidiv nach einer Transplantation</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestens 18 Jahre alt; sofern zugelassen, können auch Jugendliche (12–17 Jahre) mit einem Gewicht von mindestens 30 kg eingeschlossen werden 2. Diagnose von primärem C3G oder pIC-MPGN (mit oder ohne vorherige Nierentransplantation) 3. Nachweis einer aktiven Nierenkrankheit, basierend auf einem oder mehreren der folgenden Punkte:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> a. Bei Erwachsenen oder Jugendlichen mit einer Nierenbiopsie zu Beginn der Untersuchung (entweder während des Screenings entnommen oder als frühere Biopsie, die innerhalb von 28 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt wurde), muss die Nierenbiopsie zu Beginn der Studie mindestens 2+ C3c-Färbung aufweisen. b. Bei Jugendlichen, die keine Nierenbiopsie zu Studienbeginn vorlegen, muss mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - sC5b-9-Plasmakonzentration über der oberen Normgrenze während des Screenings. - Serum-C3-Konzentration unterhalb der LLN während des Screenings - Vorhandensein eines aktiven Urinsediments während des Screenings, nachgewiesen durch Hämaturie mit mindestens 5 roten Blutkörperchen pro Hochleistungsfeld und/oder roten Blutkörperchen bei der routinemäßigen lokalen oder zentralen mikroskopischen Analyse des Urins - Vorhandensein des nephritischen C3-Faktors innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, basierend auf zentralen Laborergebnissen oder der Krankengeschichte 4. Nicht mehr als 50 % globale Glomerulosklerose oder interstitielle Fibrose bei der Biopsie zu Baseline bei erwachsenen Probanden oder jugendlichen Probanden, die eine Biopsie zu Baseline vorlegen 5. Mindestens 1 g/Tag Proteinurie bei einer 24-Stunden-Screening-Urinsammlung und ein FMU-uPCR-Wert von mindestens 1.000 mg/g in mindestens 2 während des Screenings gesammelten FMU-Proben 6. eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², berechnet nach der CKD-EPI-Formel für Erwachsene oder der Bedside-Schwartz-Gleichung für Jugendliche 7. Stabiles Behandlungsschema für C3G/IC-MPGN, wie unten beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> a. Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und/oder Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor-Therapie, die nach Ansicht des Prüfarztes seit mindestens 12 Wochen vor der Randomisierung stabil und optimiert ist b. Stabile Dosen anderer Medikamente, die die Proteinurie beeinflussen können (z. B. Steroide, Mycophenolat Mofetil und/oder andere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zugelassene Immunsuppressiva, die der Probanden zur Behandlung von C3G oder IC-MPGN erhält) für mindestens 12 Wochen vor der Randomisierung</p> <p>c. Wenn ein Proband Prednison (oder ein anderes systemisches Kortikosteroid) zur Behandlung von C3G oder pIC-MPGN erhält, muss die Dosis stabil und nicht höher als 20 mg/Tag (oder eine äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids) für mindestens 12 Wochen vor der Randomisierung sein.</p> <p>8. Impfungen gegen <i>S. pneumoniae</i>, <i>N. meningitidis</i> (Typ A, C, W, Y und B) und <i>H. influenzae</i> (Typ B) gemäß den ACIP-Empfehlungen für Erwachsene oder Kinder mit Komplementmangel. Die Impfserie sollte mindestens 14 Tage vor der Randomisierung begonnen werden. Die Impfung ist obligatorisch, es sei denn, es liegt ein dokumentierter Nachweis vor, dass die Probanden nicht auf die Impfung ansprechen.</p> <p>9. Weibliche Probandinnen im gebärfähigen Alter, definiert als Frauen, die die Menarche erlebt haben und nicht dauerhaft steril oder postmenopausal sind, müssen beim Screening einen negativen Blutschwangerschaftstest aufweisen (und einen negativen Urin-Schwangerschaftstest an Tag 1) und sich verpflichten, vom Screening bis mindestens 90 Tage nach Erhalt der letzten Pegcetacoplan-Dosis protokolldefinierte Verhütungsmethoden anzuwenden.</p> <p>10. Männliche Probanden müssen sich verpflichten, vom Screening bis mindestens 90 Tage nach der letzten Pegcetacoplan-Dosis keine Samenspende abzugeben und protokolldefinierte Verhütungsmethoden anzuwenden.</p> <p>11. Probanden, die das gesetzliche Mindestalter erreicht haben, müssen gemäß den örtlichen Vorschriften bereit und in der Lage sein, ihre Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen. Der gesetzlich bevollmächtigte Vertreter von Probanden, die noch nicht volljährig sind, muss bereit und in der Lage sein, seine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen; gegebenenfalls müssen auch Probanden, die noch nicht volljährig sind, ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie geben.</p> <p>12. Bereit und in der Lage, Pegcetacoplan selbst zu verabreichen oder eine identifizierte Betreuungsperson zu haben, die die Verabreichung übernehmen kann.</p> <p>Ausschlusskriterien: Jeder der folgenden Punkte wurde als Ausschlusskriterium für die Studie betrachtet:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Frühere Exposition gegenüber Pegcetacoplan 2. Nachweis einer Verbesserung der Nierenkrankheit in den 8 Wochen vor dem Screening oder während der <i>Screening-Phase</i> gemäß den verfügbaren Daten; eine Verbesserung der Nierenkrankheit ist definiert als > 30%iger Anstieg der eGFR oder > 50 %iger Rückgang der Proteinurie 3. Bei Nierentransplantationsprobanden: Nachweis einer Abstoßungsreaktion, die eine Behandlung erfordert, in der beim Screening entnommenen Nierenbiopsie 4. C3G/IC-MPGN wird nach Ansicht des Prüfarztes als sekundär zu einer anderen Erkrankung betrachtet (z. B. Infektion, Malignität, monoklonale Gammopathie, systemische Autoimmunerkrankung wie systemischer Lupus erythematodes, chronische Antikörper-vermittelte Abstoßung oder ein Medikament) 5. Aktuelle oder frühere Diagnose einer HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion oder positive Serologie während des Screenings, die auf eine Infektion mit einem dieser Viren hindeutet 6. Körpergewicht von > 100 kg beim Screening 7. Überempfindlichkeit gegen Pegcetacoplan oder gegen einen der Hilfsstoffe 8. Vorgeschichte einer Meningokokken-Erkrankung. 9. Bösartige Erkrankungen, mit Ausnahme der folgenden Fälle: <ol style="list-style-type: none"> a. Ausgeheilte Basal- oder Plattenepithelkarzinom-Hautkrebs b. Kurativ behandelte In-situ-Erkrankung c. Malignitätsfrei und seit ≥ 5 Jahren nicht mehr in Behandlung 10. Schwere Infektion (z. B., die eine intravenöse Antibiotikatherapie erfordert) innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis Pegcetacoplan 11. Eine absolute Neutrophilenzahl < 1.000 Zellen/mm³ bei der Untersuchung 12. Andere signifikante Nierenkrankheit, die nach Ansicht des Prüfarztes die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen würde 13. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfmedikament oder Exposition gegenüber einem anderen Prüfpräparat, Gerät oder Verfahren innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten nach der letzten Dosis des Prüfpräparats (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor der <i>Screening-Phase</i> 14. Verwendung von Rituximab, Belimumab oder einer anderen zugelassenen oder in der Erprobung befindlichen Anti-Komplement-Therapie als Pegcetacoplan innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor der <i>Screening-Phase</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Weibliche Probanden, die schwanger waren oder derzeit stillen und nicht bereit waren, die Behandlung für die Dauer der Studie und für mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments abubrechen</p> <p>16. Unfähigkeit zur Kooperation oder ein Zustand, der nach Ansicht des Prüfers durch die Teilnahme an der Studie ein unangemessenes Risiko für den Probanden darstellt oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte</p> <p>17. Anzeichen von anhaltendem Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit nach Ansicht des Prüfers</p> <p>18. Vorhandensein oder Verdacht auf eine schwere Infektion während der <i>Screening-Phase</i> (einschließlich, aber nicht beschränkt auf wiederkehrende oder chronische Infektionen), die nach Ansicht des Prüfarztes den Probanden durch die Teilnahme an der Studie einem inakzeptablen Risiko aussetzen könnte</p> <p>19. Bekannte oder vermutete hereditäre Fruktoseintoleranz</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Sponsor: Apellis Pharmaceuticals, Inc verantwortlicher Zeichnungsberechtigter des Unternehmens/Sponsors: Hetal Kocinsky, Senior MD 100 5th Avenue Waltham, MA 02451 USA</p> <p>Orte der Studiendurchführung: Multizentrisch, 122 Standorte in 19 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Spanien, Südkorea, Schweiz, Tschechische Republik, USA und Vereinigtes Königreich)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	<p>Behandlungsarm: Pegcetacoplan Alle erwachsenen Probanden (unabhängig von ihrem Gewicht) und jugendliche Probanden mit einem Gewicht von mindestens 50 kg sollten 1.080 mg (20 ml) als SC Infusionen erhalten. Jugendliche Probanden mit einem Gewicht zwischen 35 kg und weniger als 50 kg sollten ein reduziertes Infusionsvolumen erhalten (648 mg (12 ml) für die erste Infusion und 810 mg (15 ml) für jede weitere Infusion). Jugendliche Probanden mit einem Gewicht zwischen 30 kg und weniger als 35 kg sollten eine weitere reduzierte Infusionsmenge erhalten (540 mg (10 ml) für die ersten beiden Infusionen und danach zweimal wöchentlich 648 mg (12 ml)). Das Studienmedikament wurde von den Probanden selbst oder von ihren Betreuern verabreicht, nachdem sie eine entsprechende Schulung erhalten hatten. In der ersten Behandlungswoche wurde die Verabreichung von einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Forschungsschwester oder einem anderen qualifizierten Personal überprüft.</p> <p>Vergleichsarm: Placebo</p> <p>Alle Probanden erhielten alle 2 Wochen ein zum Prüfpräparat äquivalentes Placebo.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Endpunkte:</p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das <i>log-transformierte Verhältnis der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</i> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Auswertung nach 26 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Anteil an Patienten, die den zusammengesetzten renalen Endpunkt erreichen (eine stabile oder verbesserte eGFR gegenüber Baseline ($\leq 15\%$ Reduktion der eGFR) und eine $\geq 50\%$ige Reduktion der FMU-uPCR gegenüber Baseline)</i> • <i>Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion in der FMU-uPCR gegenüber Baseline</i> • <i>Bei Patienten mit auswertbaren Nierenbiopsien die Veränderung zu Baseline im Aktivitätsscore des C3G histologischen Indexscores</i> • <i>Anteil an Patienten mit verminderter C3c-Färbung gegenüber Baseline</i> • <i>Veränderung der eGFR gegenüber Baseline</i> <p>Zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Auswertung nach 26 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Anteil an Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag.</i> • <i>Anteil an Patienten zu Baseline mit Albumin-Werten im Serum unterhalb der Normgrenze zu Baseline, die Normalisierung erreichen</i> • <i>Anteil an Patienten mit C3-Werten im Serum unterhalb der Normgrenze zu Baseline, die Werte oberhalb der unteren Normgrenze erreichen.</i> • <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens gegenüber Baseline</i> • <i>Veränderung des KDQOL-Fragebogens gegenüber Baseline</i> <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte (Auswertung nach 52 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Das log-transformierte Verhältnis der FMU-uPCR in Woche 52 gegenüber Baseline</i> • <i>Anteil an Patienten, die den zusammengesetzten renalen Endpunkt erreichen</i> • <i>Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion in der FMU-uPCR gegenüber Baseline</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Veränderung der eGFR gegenüber Baseline</i> • <i>Bei Patienten mit auswertbaren Nierenbiopsien die Veränderung zu Baseline im Aktivitätsscore des C3G histologischen Indexscores</i> • <i>Anteil an Patienten mit verminderter C3c-Färbung gegenüber Baseline</i> • <i>Anteil an Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag.</i> • <i>Anteil an Patienten zu Baseline mit Albumin-Werten im Serum unterhalb der Normgrenze zu Baseline, die Normalisierung erreichen</i> • <i>Anteil an Patienten mit C3-Werten im Serum unterhalb der Normgrenze zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN erreichen</i> • <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens gegenüber Baseline</i> • <i>Veränderung des KDQOL-Fragebogens gegenüber Baseline</i> • <i>Veränderung der Drusen gegenüber Baseline</i> • <i>Veränderung der maximalen Drusengröße</i> • <i>Veränderung der Anzahl der intermediären oder großen Drusen</i> <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte (Auswertung nach 26 Wochen und nach 52 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Veränderung des FMU-uPCR-Wertes gegenüber Baseline unter Verwendung der 24-Stunden-Urinproben (erfolgten in Woche 24 und Woche 48)</i> • <i>Jährliche Änderungsrate der eGFR von bis zu 3 Jahren vor dem Screening</i> • <i>Anteil der Probanden mit einer Verringerung der Proteinurie um mindestens 30 % gegenüber Baseline</i> • <i>Anteil der Probanden mit einer Normalisierung der Proteinurie</i> • <i>Veränderung der glomerulären Makrophagenzahl, bestimmt durch CD68-Färbung</i> • <i>Veränderung des PGIC-Fragebogens gegenüber Baseline</i> • <i>Veränderung des EQ-5D VAS gegenüber Baseline</i> • <i>Veränderung des WPAI-Fragebogens gegenüber Baseline.</i> <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der FMU-uPCR bei stabiler oder verbesserter eGFR</i> • <i>Zeit bis zur Normalisierung der folgenden Parameter bei Patienten, bei denen der Parameter zu Beginn der Behandlung abnormal ist:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Serum-SC3 - uPCR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Serum-Albumin - Blutdruck <p>Pharmakokinetische, pharmakodynamische und Immunogenitäts-Endpunkte:</p> <p><u>Der PK Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pegcetacoplan-Serumkonzentrationen im Zeitverlauf.</i> <p><u>Die PD Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Veränderungen der Komplementkonzentration gegenüber Baseline in Woche 26 und Woche 52:</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>CH50 (50 % Aktivität des klassischen hämolytischen Komplementwegs)</i> - <i>AH50 (50 % Aktivität des alternativen hämolytischen Komplementwegs)</i> - <i>sC5b-9</i> <p><u>Der Endpunkt der Immunogenität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Auftreten von Antikörpern gegen das Arzneimittel (d. h. Antikörper gegen die Peptid- und PEG-Domänen von Pegcetacoplan)</i> <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Auftreten und Schweregrad von TEAE</i> • <i>Veränderung gegenüber Baseline in:</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Messungen der Vitalparameter</i> - <i>klinischen Labortests</i> - <i>EKG-Ergebnisse</i> • <i>Anzahl und Häufigkeit von Abstoßungsepisoden (nur Patienten nach der Transplantation)</i> • <i>Anzahl und Häufigkeit von Transplantatverlusten (nur Probanden nach der Transplantation)</i> • <i>Inzidenz von Todesfällen, stratifiziert nach Transplantationsvorgeschichte</i>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Erste Änderung:</u> Anstatt die <i>Änderung des FMU-uPCR von der Baseline bis Woche 26</i> zu messen, wird nun der Anteil der Patienten erfasst, die eine <i>Verringerung FMU-uPCR um ≥ 50 % erreichen</i> und deren <i>eGFR in Woche 52 im Vergleich zu der Baseline stabil oder verbessert</i> ist. • <u>Zweite Änderung:</u> <i>eGFR-Komponente</i> wurde entfernt. • <u>Finale Änderung:</u> Statt der <i>Anteil der Patienten mit einer Reduktion der FMU-uPCR von mindestens 50 % gegenüber Baseline</i> zu betrachten, wurde das <i>logarithmisch transformierte Verhältnis der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</i> als primärer Endpunkt festgelegt. Diese Änderung erfolgte auf Empfehlung der FDA, da die Dichotomisierung eines kontinuierlichen Endpunkts zu einem Verlust an statistischer Power führen kann. Die Anpassung ermöglicht eine genauere Analyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Behandlungseffekte, indem FMU-uPCR als kontinuierliche Variable betrachtet wird.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der primäre sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wurde geändert und bezieht sich nun auf <i>Anteil an Patienten, die den zusammengesetzten renalen Endpunkt erreichen (eine stabile oder verbesserte eGFR gegenüber Baseline ($\leq 15\%$ Reduktion der eGFR) und eine $\geq 50\%$ Reduktion der FMU-uPCR gegenüber Baseline)</i>. Die Änderung erfolgte, um eine Analyse der Population mit reduzierter Proteinurie und stabiler eGFR zu ermöglichen. Sie wurde in Reaktion auf die Empfehlung der FDA vorgenommen, die Kriterien für eine stabile oder verbesserte eGFR neu zu definieren und <i>eine kombinierte eGFR- und FMU-uPCR-Reaktion</i> in einem neuen zusammengesetzten Endpunkt zu berücksichtigen. • Die sekundären Endpunkte wurden entsprechend der Änderung des primären Endpunkts neu organisiert: <ul style="list-style-type: none"> - Die eGFR wurde zu einem wichtigen sekundären Endpunkt aufgewertet - <i>Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion in der FMU-uPCR gegenüber Baseline</i> wurde als wichtiger sekundärer Endpunkt hinzugefügt - <i>Die Änderung der FMU-uPCR zu Baseline</i> wurde als zusätzlicher sekundärer Wirksamkeitsendpunkt entfernt <p>Die Reihenfolge der wichtigsten sekundären Endpunkte wurde überarbeitet; die <i>Veränderung der eGFR nach 26 Wochen</i> nun der letzte wichtige sekundäre Endpunkt.</p> <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der explorative Endpunkt zur <i>Bewertung der Normalisierung der Hämaturie</i> wurde entfernt, da nach der Baseline keine Hämaturie-Bewertungen mehr durchgeführt werden. • Der explorative Endpunkt der <i>Bewertung von Veränderungen der Drusen nach 26 Wochen</i> wurde gestrichen, da ophthalmologische Bewertungen nur zu Baseline und zwischen Woche 42 und Woche 52 durchgeführt werden. <p>Die explorativen Endpunkte wurden überarbeitet und neu organisiert, um sie an die Änderungen der primären und sekundären Endpunkte anzupassen.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung beruhte auf den Daten der Studie APL2 201. Basierend auf dieser Studie ergab eine Stichprobengröße von insgesamt 70 Probanden eine Aussagekraft von mindestens 90 % bei einem einseitigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Signifikanzniveau von 0,025. Unter Berücksichtigung einer 10 %igen <i>Drop-out-Rate</i>, um mögliche fehlende Bewertungen und Auswirkungen von COVID-19 zu kompensieren, sollten mindestens 78 Probanden mit einer nativer Nierenkrankheit eingeschlossen werden.</p> <p>Es war geplant, mindestens 63 Probanden mit C3G in nativen Nieren zu rekrutieren, um sicherzustellen, dass mindestens 80 % der eingeschlossenen Probanden eine native Nierenkrankheit hatten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalyse:</p> <p>Für diese Studie waren keine formellen Zwischenanalysen vor der Analyse in Woche 26 geplant. Eine Analyse wurde jedoch für Zulassungsanträge durchgeführt, wenn alle Probanden das RCP abgeschlossen hatten und die Daten bereinigt waren.</p> <p>Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede SUE, jede klinisch signifikante UE, jede schwere Laboranomalie, jede interkurrente Erkrankung oder jeder andere medizinische Zustand (einschließlich Infektionen), die nach Einschätzung des Prüfers eine weitere Teilnahme des Probanden als nicht im besten Interesse erscheinen lassen • Rücktritt des Probanden von der Einwilligung: Die Teilnahme eines Probanden an der Studie kann jederzeit auf dessen Wunsch oder auf der Grundlage des klinischen Urteils des Prüfers beendet werden. Der Grund für den Rücktritt des Probanden sollte in den Unterlagen des Probanden vermerkt werden. • Wenn ein Proband sich nicht an die Anforderungen des Prüfplans gehalten hat (z. B. Nichteinhaltung von Medikamenten, Nichterscheinen zu einer bestimmten Anzahl von Besuchen, Nichterfüllung der Randomisierungskriterien), sodass die weitere Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Probanden lag (nach Ansicht des Prüfers) oder die Fähigkeit des Sponsors beeinträchtigte, die Daten der Studie angemessen zu analysieren. • Wenn ein Proband nicht mehr zu den Besuchen kam und das Studienpersonal war nicht in der Lage, den Probanden zu kontaktieren • Studienabbruch durch den Sponsor oder die Aufsichtsbehörden • Schwangerschaft
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Mittels einer stratifizierten permutierten Block-Randomisierung mit einer Blockgröße von 4 wurden die infrage kommenden Probanden im Verhältnis 1:1 nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Pegcetacoplan bzw. Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zentral.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Um eine Balance zwischen den beiden Behandlungsarmen zu erreichen, wurden 2 Stratifizierungsfaktoren verwendet, die im Verhältnis 1:1 zugewiesen werden. Der erste Stratifizierungsfaktor unterscheidet zwischen Probanden mit einem Rezidiv nach der Transplantation und Probanden ohne Transplantation. Der zweite Stratifizierungsfaktor bezieht sich auf jugendliche Probanden (im Alter von 12 bis 17 Jahren), die auf Biopsien verzichten, im Vergleich zu allen anderen Probanden, die nicht auf Biopsien verzichten.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung erfolgte mittels einer stratifizierten permutierten Block-Randomisierung mit einer Blockgröße von 4.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt. Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war gewährleistet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Dosierung wurde im <i>RCP</i> doppelt verblindet; das <i>OLP</i> war nicht verblindet. Alle zentralen Auswertungen (einschließlich der Auswertung von Nierenbiopsien durch den zentralen Pathologen) waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Die Probanden, der Sponsor, die Prüfer und alle Mitarbeiter des Studienzentrums, die studienbezogene Aktivitäten durchführten (einschließlich der Durchführung von Studienverfahren, der Bewertung der Probanden und der Eingabe und/oder Auswertung von Studiendaten), blieben, während der <i>RCP</i> hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet, zumindest bis alle Probanden die Bewertungen in Woche 26 abgeschlossen hatten und der <i>RCP</i> -Teil der Datenbank gesperrt worden war. Obwohl die Behandlung im <i>OLP</i> nicht verblindet war, waren die Prüfer, das Personal des Studienzentrums und die Probanden bis zur Aufhebung der Verblindung gegenüber der <i>RCP</i> -Behandlungszuweisung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verblindet (es war geplant, die Prüfer am Ende der Studie offiziell zu entblinden).</p> <p>Nur die Mitarbeiter des Arzneimittelvertriebs/der Logistik und der unverblindete Biostatistiker, die nicht zum Personal der Prüfzentren gehörten, waren hinsichtlich der Studienbehandlung unverblindet. Weitere unverblindete Teammitglieder, einschließlich des Personals des Zentrallabors und von Drittanbietern, des Managers für DMPK und des unverblindeten klinischen Pharmakologen, hatten keinen Zugang zur Behandlungszuweisung, wohl aber zu den unverblindeten Daten. Diese Personen durften die Behandlung und/oder die Ergebnisse der Probanden nicht mit dem verblindeten Studienpersonal, einschließlich des auswertenden Arztes, besprechen. Die Etiketten der Wirkstoffe und Placebos enthielten keine Informationen, die die Behandlungszuweisung, während der RCP verblindet hätten.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Probanden bekamen alle 2 Wochen s. c. ein Prüfpräparat, das entweder das aktive Medikament oder ein Placebo ist. Auf diese Weise war die Verblindung der Studie gewährleistet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Studienpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screened-Set: Alle Probanden, die eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben haben. • ITT-Set: Alle randomisierten Probanden • Safety-Set: alle randomisierten Probanden, die mindestens eine Dosis Pegcetacoplan oder Placebo erhalten • PP-Set: Alle Probanden im ITT-Set, die keine Einschluss- oder Ausschlusskriterien verletzt und/oder in einer Weise vom Protokoll abgewichen sind, die ihre Wirksamkeitsbewertung beeinflussen könnte • PK-Set: Alle Probanden des Sicherheitssets, die mindestens eine quantifizierbare Konzentration von Pegcetacoplan nach der Verabreichung aufweisen (auch mit BLQ-Werten) • PD-Set: Alle Probanden des Sicherheitssets, die mindestens einen quantifizierbaren PD-Endpunkt nach der Verabreichung (z. B. C3, CH50 oder AH50) ausgewertet haben <p>Allgemeine Bemerkung:</p> <p>Die Wirksamkeitsanalyse, einschließlich primärer, sekundärer, zusätzlicher sekundärer und explorativer Analyse, wurde hauptsächlich unter Verwendung des ITT-Sets durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt und alle KI sind zweiseitige KI von 95 %.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sofern nicht anders angegeben, wurden die folgenden Randomisierungsstratifizierungsfaktoren bei der Analyse der Wirksamkeitseindpunkte in der Gesamtpopulation angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probanden mit Rezidiv nach der Transplantation im Vergleich zu Probanden ohne Transplantation • Probanden mit Nierenbiopsien zu Studienbeginn im Vergleich zu Probanden ohne Nierenbiopsien zu Studienbeginn <p>RCP</p> <p>Auswertung des primären Endpunkts:</p> <p>Der primäre Wirksamkeitseindpunkt wurde mittels MMRM analysiert. Das Modell umfasst feste kategorische Effekte für die Behandlungsgruppe, den Besuch, den Krankheitstyp (C3G vs. pIC-MPGN), die Verwendung von Immunsuppressiva zu Studienbeginn (ja vs. nein), Stratifizierungsfaktoren und die Interaktionen zwischen den Besuchen und Behandlungsgruppen sowie die kontinuierliche, feste Kovariate der logarithmisch transformierten FMU-uPCR zu Studienbeginn.</p> <p>Auswertung sekundärer Endpunkte:</p> <p>Im Allgemeinen werden die sekundäre Wirksamkeitseindpunkte mit den unten beschriebenen Ansätzen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>MMRM für kontinuierliche Ergebnisse:</u> Das Modell umfasste feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, den Besuch, den Krankheitstyp (C3G vs. pIC-MPGN), die Verwendung von Immunsuppressiva zu Baseline (dieser Effekt wurde nur für die Analyse des primären Endpunkts hinzugefügt) sowie die Stratifizierungsfaktoren und die Interaktion zwischen Besuch und Behandlungsgruppe. Zudem wurde der Baseline-Wert des Endpunkts als kontinuierliche, feste Kovariate berücksichtigt. Die LS-MW mit SE und 95 %-KI der Veränderung gegenüber der Baseline wurden nach Behandlungsgruppe und Besuch dargestellt. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen, die zugehörigen 95 %-KI's und p-Werte wurden nach Besuch dargestellt. Die LS-MW (\pmSE) wurden nach Behandlungsgruppen grafisch dargestellt. Eine gemeinsame unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet. Falls das Modell nicht konvergierte, wurden die folgenden Kovarianzstrukturen in dieser Reihenfolge angewendet, bis eine Konvergenz erreicht wurde: (i) heterogen autoregressive ARH(1), (ii) autoregressive AR(1), (iii) Compound Symmetry CS. Zur Schätzung des SE der festen Effektparameter wurde der Sandwich-Schätzer verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Logistisches Regressionsmodell für binäre Ergebnisse:</u> Das Modell umfasste die Behandlungsgruppe als unabhängige Variable und wurde auf den Baseline-Wert der zur Definition des Endpunkts verwendeten Variablen, den Krankheitstyp und die Stratifikationsfaktoren adjustiert. Punkteschätzungen für die Anteile sowie die Differenz der Anteile wurden dargestellt. Zudem wurden der p-Wert und das Odds Ratio für das Ansprechen in der Pegcetacoplan-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit einem zugehörigen 95 %-KI angegeben. • <u>ANCOVA:</u> Das Modell wurde verwendet, um den <i>C3G-Histologieindex-Aktivitätsscore</i>, die <i>FACIT-Fatigue-Fragebogen</i> und den <i>KDQOL-Fragebogen</i> mit der Behandlung als festem Effekt zu analysieren. Die Analyse wurde auf den Baseline-Wert, den Krankheitstyp und die Stratifikationsfaktoren adjustiert. Die LS-MW wurden für jede Behandlungsgruppe zusammen mit der Differenz zwischen den Behandlungen und dem 95%-KI dargestellt. • <u>Modell mit gemischten Effekten für die Neigungsanalyse von kontinuierlichen Endpunkten:</u> Das Modell berücksichtigt die Baseline und alle post-Baseline-Bewertungen. Es umfasste die Behandlungsgruppe, den Krankheitstyp, die Verwendung von Immunsuppressiva zu Baseline (dieser Effekt wurde nur für die Analyse des primären Endpunkts hinzugefügt) und den Stratifikationsfaktor als feste Effekte sowie die Zeit (Studienwoche als kontinuierliche Variable zur Erfassung der Linearität) und die Interaktion zwischen Besuch und Behandlungsgruppe. Eine gemeinsame unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet. Falls das Modell nicht konvergierte, wurden die folgenden Kovarianzstrukturen in dieser Reihenfolge angewendet, bis eine Konvergenz erreicht wurde: (i) heterogen autoregressive ARH(1), (ii) autoregressive AR(1), (iii) Compound Symmetry CS. Zur Schätzung des SE der festen Effektparameter wurde Sandwich-Schätzer verwendet. <p>Auswertung Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Die Auswertung erfolgte in der Safety Set Population. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach MedDRA Version 26.0 und wurde SOC und PT zusammengefasst.</p> <p>Bei den posttransplantierten Probanden wurden die Anzahl und Häufigkeit von Abstoßungsepisoden sowie Transplantatverlusten in Woche 26 nach Behandlungsgruppen tabellarisch erfasst. Wenn die Anzahl der Probanden ausreichend war, wurden die Ergebnisse für die Behandlungsgruppen zusätzlich mit dem Fisher-Exact-Test</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(oder einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel- χ^2 -Quadrat-Test, je nach Fall) verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: Jugendliche, Erwachsene • Geschlecht: männlich, weiblich • Ethnizität: (Kaukasier, nicht-Kaukasier) • Geografische Region: USA, Rest der Welt • Krankheitstyp: C3G, pIC-MPGN • Transplantationshistorie: keine Transplantation, Rekurrenz nach Transplantation • FMU FMU-uPCR zu Baseline: < 3.000 mg/g, \geq 3.000 mg/g • eGFR zu Baseline: < 60 ml/min/1,73 m², \geq 60 ml/min/1,73 m² • Baseline C3-Level: normal, niedrig • Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline: ja, nein (basierend auf der ATC-Stufe 2 für „Immunsuppressiva“ und/oder „Kortikosteroide zur systemischen Anwendung“) <p>Die geschätzten Behandlungseffekte sowie die zugehörige 95 %-KI und p-Werte aus den Modellen wurden für jede Stufe der definierten Subgruppen grafisch in Forest-Plots dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Diese Analysen wurden für die gesamte Studienpopulation auf Grundlage der primären Analyseergebnisse durchgeführt und umfassten alle Probanden im ITT-Set. Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden – soweit angemessen – unter Verwendung desselben statistischen Ansatzes wie in der primären Analyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imputation basierend auf MAR: Probanden mit fehlenden Daten – unabhängig davon, ob diese auf ICE zurückzuführen waren oder nicht – wurden implizit innerhalb der MMRM-Analyse unter der Annahme von MAR behandelt. • Tipping-Point-Analyse: Probanden mit einem monotonen Muster fehlender Daten aufgrund von ICEs erhielten für die fehlenden Werte nach der letzten Erhebung explizite Imputationen mittels multipler Imputation unter Anwendung einer Tipping-Point-Analyse. Dabei wurde angenommen, dass die Daten nicht zufällig fehlend (MAR) sind. <p>Die 2 gleichen Sensitivitätsanalysen wurden auch für den wichtigsten sekundären Endpunkt wiederholt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Screening: 261 Probanden. a) Randomisiert: 124 Patienten Pegcetacoplan-Arm: 63 Placebo-Arm: 61 b) Die geplante Behandlung erhalten: 124 Patienten Pegcetacoplan-Arm: 63 Placebo-Arm: 61 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: 124 Patienten Pegcetacoplan-Arm: 63 Placebo-Arm: 61
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Abbruch der Studienbehandlung mit Pegcetacoplan (n = 4): <ul style="list-style-type: none"> • UE: n = 2 (3,2 %) • Tod^b: n = 1 (1,6 %) • Entscheidung des Prüfers oder des medizinischen Betreuers: n = 1 (1,6 %) Abbruch der Studienbehandlung mit Placebo (n = 4): <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft: n = 1 (1,6 %) • Wunsch des Patienten: n = 2 (3,3 %) • <i>Lost to Follow-up</i>: n = 1 (1,6 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 12. November 2021 Einschluss des ersten Patienten: 30. Mai 2022 Letzter Patient hat die Studie abgeschlossen: Laufend Datenstichtag: 20. Juni 2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	

a: Nach CONSORT 2010.

b: Ein Studienteilnehmer im Pegcetacoplan-Arm starb aufgrund einer COVID-19-Pneumonie. Laut Prüfer und Sponsor wurde dies als nicht mit Pegcetacoplan zusammenhängend gemeldet.

Quelle: Studienprotokoll 2019, Statistischer Analyseplan 2024, Studienbericht 2024.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

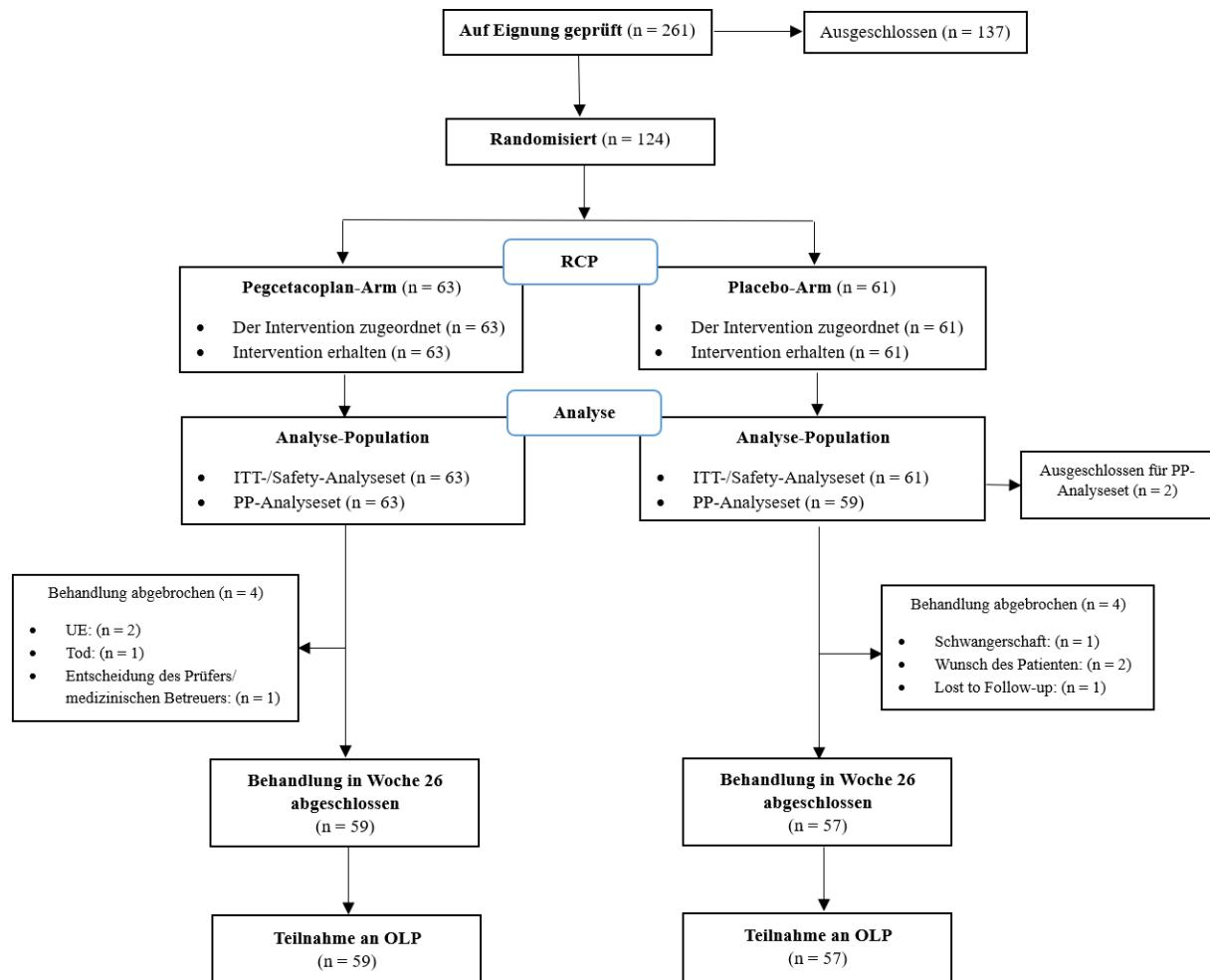


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie VALIANT (APL2-C3G-310) zum Datenschnitt 20.06.2024

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [1]

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die VALIANT-Studie (APL2-C3G-310)

Studie: VALIANT (APL2-C3G-310)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll 2019 [2]	A
Studienbericht 2024 [1]	B
Statistischer Analyseplan 2024 [3]	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B, C

Es handelt sich bei der VALIANT-Studie (Phase III-Studie) um eine multizentrische, randomisierte (1:1), doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte zentral.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte zentral.

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der VALIANT-Studie (Phase III-Studie) um eine multizentrische, randomisierte (1:1), doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Patienten waren dementsprechend in der *RCP* verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der VALIANT-Studie (Phase III-Studie) um eine multizentrische, randomisierte (1:1), doppelblinde, placebokontrollierte Studie in der *RCP*. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren dementsprechend verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A, B, C

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

ja nein

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

A, B, C

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der VALIANT-Studie (Phase III-Studie) um eine multizentrische, randomisierte (1:1), doppelblinde, placebokontrollierte Studie, bei der die Patienten zentral, unter Berücksichtigung verschiedener Patientencharakteristika, den beiden Behandlungsarmen zugeordnet wurden. Die Randomisierung erfolgte zentral und mittels einer stratifizierten permutierten Block-Randomisierung mit einer Blockgröße von 4. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Datenerhebung erfolgte standardisiert mit eCRF und unter Einhaltung geltender Qualitätsmaßgaben. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die VALIANT-Studie als niedrig eingestuft

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** *Proteinurie/uPCR***1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie VALIANT ist eine doppelblinde Studie.

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

A, B, C

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

A, B, C

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene.

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

A, B, C

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die *uPCR/Proteinurie* wurde anhand objektiver Kriterien und mittels standardisierter Labormethoden erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte unter Einhaltung des ITT-Prinzips. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: eGFR**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Studie VALIANT ist eine doppelblinde Studie.

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

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene.

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

Die eGFR wurde anhand objektiver Kriterien und mittels standardisierter Labormethoden erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte unter Einhaltung des ITT-Prinzips. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kombierter renalер Endpunkt**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Studie VALIANT ist eine doppelblinde Studie.

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

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene.

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

Der *kombinierte renale Endpunkt* wurde anhand objektiver Kriterien und mittels standardisierter Labormethoden erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte unter Einhaltung des ITT-Prinzips. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Intensität der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Studie VALIANT ist eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A, B, C

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene.

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

ja nein

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

A, B, C

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Anteil an Patienten mit verminderter C3c-Färbung gegenüber Baseline war der wichtige sekundäre Endpunkt der Studie VALIANT. Der Endpunkt wurde anhand objektiver Kriterien und mittels standardisierter Labormethoden erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte unter Einhaltung des ITT-Prinzips. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Serum-C3-Konzentration**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Studie VALIANT ist eine doppelblinde Studie.

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

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene.

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

Die *Serum-C3-Konzentration* wurde anhand objektiver Kriterien und mittels standardisierter Labormethoden erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte unter Einhaltung des ITT-Prinzips. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: FACIT-Fatigue-Fragebogen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Studie VALIANT ist eine doppelblinde Studie.

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

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene.

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

Der *FACIT-Fatigue-Fragebogen* wurde von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des doppelblinden Studiendesigns keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte unter Einhaltung des ITT-Prinzips. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: WPAI-Fragebogen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Studie VALIANT ist eine doppelblinde Studie.

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

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene.

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

Der *WPAI-Fragebogen* wurde von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des doppelblinden Studiendesigns keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte unter Einhaltung des ITT-Prinzips. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Studie VALIANT ist eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene.

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

ja nein

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die EQ-5D VAS wurde von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des doppelblinden Studiendesigns keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte unter Einhaltung des ITT-Prinzips. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PGIC-Fragebogen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Studie VALIANT ist eine doppelblinde Studie.

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

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene.

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

Der *PGIC-Fragebogen* wurde von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des doppelblinden Studiendesigns keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte unter Einhaltung des ITT-Prinzips. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: KDQOL-Fragebogen**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Studie VALIANT ist eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene.

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

ja nein

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der *KDQOL-Fragebogen* war der zusätzliche sekundäre Endpunkt der Studie VALIANT. Die krankheitsbedingte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des doppelblinden Studiendesigns keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte unter Einhaltung des ITT-Prinzips. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Studie VALIANT ist eine doppelblinde Studie.

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

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene.

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

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

Die UE wurden anhand des MedDRA Version 26.0 kodiert und nach SOC und/oder PT kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Für die Analyse wird die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation enthält. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Gegebenenfalls prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p -Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
