

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Pegcetacoplan (Aspaveli®)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

**Anhang 4-G**

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Ergebnisse in der Gesamtpopulation der VALIANT-Studie</b> .....	<b>3</b>
1.1	Exposition .....	3
1.2	Rücklaufquoten.....	3
1.2.1	FACIT-Fatigue-Fragebogen .....	3
1.2.2	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6).....	3
1.2.3	EQ-5D VAS .....	4
1.2.4	PGIC.....	4
1.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	4
1.3	Morbidität .....	5
1.3.1	Veränderung der Nierenfunktion.....	5
1.3.2	FACIT-Fatigue-Fragebogen .....	6
1.3.3	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6).....	7
1.3.4	EQ-5D VAS .....	8
1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	9
1.5	Verträglichkeit.....	10
1.5.1	Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten .....	10
1.5.2	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	11
1.5.3	Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT .....	16
<b>2</b>	<b>Interaktionsteste nach Krankheitstyp</b> .....	<b>23</b>
2.1	Morbidität .....	23
2.1.1	Veränderung der Nierenfunktion.....	23
2.1.2	Krankheitsaktivität basierend auf systemischen und lokalen Inflamationsmarkern .....	28
2.1.3	FACIT-Fatigue-Fragebogen .....	30
2.1.4	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6).....	31
2.1.5	EQ-5D VAS .....	32
2.1.6	PGIC.....	33
2.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	34
<b>3</b>	<b>Sensitivitätsanalyse – Unerwünschte Ereignisse unter Ausschuss von Progressionsereignissen</b> .....	<b>35</b>
3.1	Patienten mit C3G (Modul 4 C) .....	35
3.2	Patienten mit pIC-MPGN (Modul 4 D) .....	36
<b>4</b>	<b>Subgruppenanalysen</b> .....	<b>37</b>
4.1	Patienten mit C3G (Modul 4 C) .....	37
4.1.1	Morbidität .....	37
4.1.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	71
4.1.3	Verträglichkeit.....	73
4.2	Patienten mit pIC-MPGN (Modul 4 D) .....	88
4.2.1	Morbidität .....	88
4.2.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	101
4.2.3	Verträglichkeit .....	102

## 1 Ergebnisse in der Gesamtpopulation der VALIANT-Studie

### 1.1 Exposition

Tabelle 1-1: Exposition der Patienten der Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **alle Patienten**

Statistik/ Kategorie, n (%)	Pegcetacoplan N=63 <sup>a</sup>	Placebo N=61 <sup>a</sup>	Gesamt N=124 <sup>a</sup>
<b>Exposition (Tage)</b>			
N	63	61	124
Mittelwert (Standardabw.)	182,1 (24,51)	176,1 (27,14)	179,1 (25,91)
Median (Spannweite)	180,0 (1,0; 207,0)	180,0 (60,0; 204,0)	180,0 (1,0; 207,0)
N: Anzahl Patienten; Standardabw.: Standardabweichung			
a: Safety-Population			
Quelle: CSR Tabelle 14.1.12.1 [1]			

### 1.2 Rücklaufquoten

#### 1.2.1 FACIT-Fatigue-Fragebogen

Tabelle 1-2: Rücklaufquoten für den FACIT-Fatigue-Fragebogen aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, ITT-Population, **alle Patienten**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan N=63 <sup>a</sup>	Placebo N=61 <sup>a</sup>
<b>FACIT-Fatigue-Fragebogen</b>		
Baseline	54 (85,7)	58 (95,1)
Woche 26	43 (68,3)	45 (73,8)
FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population		
a: ITT-Population		
Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]		

#### 1.2.2 Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)

Tabelle 1-3: Rücklaufquoten für die Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Fragebogen Frage 6) aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan N=63 <sup>a</sup>	Placebo N=61 <sup>a</sup>
<b>WPAI-Fragebogen Frage 6</b>		
Baseline	53 (84,1)	56 (91,8)
Woche 26	42 (66,7)	44 (72,1)
ITT: Intention to treat; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment		
a: ITT-Population		
Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]		

### 1.2.3 EQ-5D VAS

Tabelle 1-4: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan N=63 <sup>a</sup>	Placebo N=61 <sup>a</sup>
<b>EQ5D-VAS</b>		
Baseline	50 (79,4)	55 (90,2)
Woche 26	43 (68,3)	42 (68,9)
EQ-5D VAS: EQ-5D Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population		
a: ITT-Population		
Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]		

### 1.2.4 PGIC

Tabelle 1-5: Rücklaufquoten für den PGIC-Fragebogen aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan N=63 <sup>a</sup>	Placebo N=61 <sup>a</sup>
<b>PGIC-Fragebogen</b>		
Woche 26	42 (66,7)	42 (68,9)
ITT: Intention to treat; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; PGIC: Patient Global Impression of Change		
a: ITT-Population		
Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]		

### 1.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 1-6: Rücklaufquoten für den KDQOL-Fragebogen aus der VALIANT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan N=63 <sup>a</sup>	Placebo N=61 <sup>a</sup>
<b>KDQOL-Fragebogen</b>		
Baseline	57 (90,5)	57 (93,4)
Woche 26	47 (74,6)	47 (77,0)
ITT: Intention to treat; KDQOL: Lebensqualität bei Nierenerkrankung; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population		
a: ITT-Population		
Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]		

## 1.3 Morbidität

### 1.3.1 Veränderung der Nierenfunktion

Tabelle 1-7: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan				Placebo				Pegcetacoplan vs. Placebo	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) Auswertezeitpunkt <sup>a</sup>	N k (%) <sup>b</sup>	LS-MW (SE) <sup>b</sup>	n <sup>a</sup>	MW (SD) Auswertezeitpunkt <sup>a</sup>	N k (%) <sup>b</sup>	LS-MW (SE) <sup>b</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	SMD [95%-KI] <sup>c</sup>
<b><i>Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline</i></b>										
Baseline	63	78,52 (34,12)	-	-	61	87,21 (37,15)	-	-	-	-
Woche 26	59	75,51 (32,80)	63 4 (6,3)	-1,50 (2,24)	57	79,25 (34,52)	61 4 (6,6)	-7,81 (1,92)	6,31 [0,50; 12,12] 0,0333	0,38 [0,02; 0,74]
<p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ITT: Intention to treat; k (%): Anzahl der Patienten mit imputierten Werten (Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl Patienten in der ITT-Population N); KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measures; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit beobachtetem Wert; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p> <p>a: n und MW (SD) basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases).  b: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMRM-Modell auf Basis der Daten mit MI geschätzt.  c: Hedge's g</p> <p>Quelle: CSR Tabellen 14.1.17.1.1 und 14.1.17.1.3 [1] und Zusatzanalysen [2, 3]</p>										

### 1.3.2 FACIT-Fatigue-Fragebogen

Tabelle 1-8: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens von Baseline zu Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan				Placebo				Pegcetacoplan vs. Placebo	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt <sup>a</sup>	N k (%) <sup>b</sup>	LS-MW (SE) <sup>b</sup>	n <sup>a</sup>	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt <sup>a</sup>	N k (%) <sup>b</sup>	LS-MW (SE) <sup>b</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	SMD [95%-KI] <sup>c</sup>
<b>Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens gegenüber Baseline</b>										
Baseline	54	39,39 (10,13)	-	-	58	38,48 (10,43)	-	-	-	-
Woche 26	37	40,86 (9,96)	63 26 (41,3)	0,93 (1,26)	44	39,52 (9,75)	61 17 (27,9)	0,37 (1,18)	0,56 [-2,74; 3,86] 0,7384	0,06 [-0,29; 0,41]
ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale; ITT: Intention to treat; k (%): Anzahl der Patienten mit imputierten Werten (Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl Patienten in der ITT-Population N); KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit beobachtetem Wert; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus										
a: n und MW (SD) basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases).										
b: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels ANCOVA-Modell auf Basis der Daten mit MI geschätzt.										
c: Hedge's g										
Quelle: CSR Tabellen 14.1.23.1.1 und 14.1.23.1.3 [1] und Zusatzanalysen [2, 3]										

### 1.3.3 Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)

Tabelle 1-9: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der WPAI-Fragebogen Frage 6 von Baseline zu Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

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] <sup>a</sup>
<b><i>Veränderung der WPAI-Fragebogen Frage 6 von Baseline zu Woche 26</i></b>								
Baseline	53	2,51 (2,85)	-	56	2,41 (2,77)	-	-	-
Woche 26	35	2,11 (2,53)	0,06 (0,39)	41	2,68 (3,00)	0,39 (0,36)	-0,33 [-1,41; 0,75] 0,5445	-0,14 [-0,59; 0,31]
ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit beobachtetem Wert; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment								
Die Berechnungen basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases). Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels ANCOVA-Modell geschätzt. a: Hedge's g								
Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]								

### 1.3.4 EQ-5D VAS

Tabelle 1-10: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des EQ-5D VAS-Scores von Baseline zu Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan			Placebo			Pegcetacoplan vs. Placebo	
	n	MW (SD) Auswertezeitpunkt	LS-MW (SE)	n	MW (SD) Auswertezeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI] <sup>a</sup>
<b>Veränderung des EQ-5D VAS-Scores von Baseline zu Woche 26</b>								
Baseline	50	75,30 (18,72)	-	55	73,45 (19,10)	-	-	-
Woche 26	33	79,27 (15,65)	3,31 (2,27)	39	75,56 (19,64)	2,79 (2,08)	0,53 [-5,80; 6,85] 0,8678	0,04 [-0,42; 0,50]
ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); EQ-5D VAS: EQ-5D Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit beobachtetem Wert; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus								
Die Berechnungen basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases). Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels ANCOVA-Modell geschätzt. a: Hedge's g								
Quelle: CSR Tabellen 14.1.33.1.1 und 14.1.33.1.2 [1] und Zusatzanalysen [2, 3]								

## 1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 1-11: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des KDQOL-Fragebogens von Baseline zu Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Zeitpunkt	Pegcetacoplan				Placebo				Pegcetacoplan vs. Placebo	
	n <sup>a</sup>	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt <sup>a</sup>	N k (%) <sup>b</sup>	LS-MW (SE) <sup>b</sup>	n <sup>a</sup>	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt <sup>a</sup>	N k (%) <sup>b</sup>	LS-MW (SE) <sup>b</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	SMD [95%-KI] <sup>c</sup>
<b>Veränderung des KDQOL-Fragebogens von Baseline zu Woche 26</b>										
Baseline	57	78,24 (14,64)	-	-	57	79,50 (14,57)	-	-	-	-
Woche 26	43	79,65 (15,79)	63 20 (31,7)	0,76 (1,60)	45	80,55 (13,15)	61 16 (26,2)	-0,59 (1,66)	1,34 [-3,24; 5,93] 0,5648	0,10 [-0,25; 0,46]
ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ITT: Intention to treat; k (%): Anzahl der Patienten mit imputierten Werten (Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl Patienten in der ITT-Population N); KDQOL: Lebensqualität bei Nierenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit beobachtetem Wert; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus a: n und MW (SD) basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases). b: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels ANCOVA-Modell auf Basis der Daten mit MI geschätzt. c: Hedge's g										
Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]										

## 1.5 Verträglichkeit

### 1.5.1 Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten

Tabelle 1-12: Ergebnisse für den Überblick über die Analysen *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Jegliches UE</b>						
Woche 26	54/63 (85,7)	57/61 (93,4)	0,92 [0,81; 1,04]	0,42 [0,12; 1,45]	-0,08 [-0,18; 0,03]	0,1612
<b>Schweres UE</b>						
Woche 26	3/63 (4,8)	4/61 (6,6)	0,73 [0,17; 3,11]	0,71 [0,15; 3,32]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,6665
<b>SUE</b>						
Woche 26	6/63 (9,5)	6/61 (9,8)	0,97 [0,33; 2,84]	0,96 [0,29; 3,17]	-0,00 [-0,11; 0,10]	0,9531
<b>UE, das zum Therapieabbruch führte</b>						
Woche 26	2/63 (3,2)	2/61 (3,3)	0,97 [0,14; 6,66]	0,97 [0,13; 7,09]	-0,00 [-0,06; 0,06]	0,9738
<b>UE, die zum Tod führten</b>						
Woche 26	1/63 (1,6)	0/61 (0,0)	2,91 [0,12; 69,99]	2,95 [0,12; 73,88]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,5110
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus a: Safety-Population Quelle: CSR Tabelle 14.1.37.1 [1] und Zusatzanalysen [2, 3]						

## 1.5.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

### 1.5.2.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gesamtrate

Tabelle 1-13: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*, die a priori definiert wurden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Jegliches UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	3/63 (4,8)	3/61 (4,9)	0,97 [0,20; 4,61]	0,97 [0,19; 4,99]	-0,00 [-0,08; 0,07]	0,9677
<b>Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	2/63 (3,2)	1/61 (1,6)	1,94 [0,18; 20,81]	1,97 [0,17; 22,27]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,5854
<b>Schweres UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	2/63 (3,2)	1/61 (1,6)	1,94 [0,18; 20,81]	1,97 [0,17; 22,27]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,5854
<b>UE von besonderem Interesse, das zum Therapieabbruch führte</b>						
Woche 26	0/63 (0,0)	1/61 (1,6)	0,32 [0,01; 7,78]	0,32 [0,01; 7,95]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,4862
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von speziellem Interesse; vs.: versus a: Safety-Population Quelle: CSR Tabelle 14.1.50.2, 14.1.50.3 [1] und Zusatzanalysen [2, 3]						

### 1.5.2.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektionen

Tabelle 1-14: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die a priori definiert wurden (Infektionen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Jegliches UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	2/63 (3,2)	0/61 (0,0)	4,84 [0,24; 98,88]	5,00 [0,24; 106,30]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,3053
<b>Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	2/63 (3,2)	0/61 (0,0)	4,84 [0,24; 98,88]	5,00 [0,24; 106,30]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,3053
<b>Schweres UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	2/63 (3,2)	0/61 (0,0)	4,84 [0,24; 98,88]	5,00 [0,24; 106,30]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,3053
<b>UE von besonderem Interesse, das zum Therapieabbruch führte</b>						
Woche 26	0/63 (0,0)	0/61 (0,0)	0,97 [0,02; 48,07]	0,97 [0,02; 49,58]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9873
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von speziellem Interesse; vs.: versus a: Safety-Population Quelle: CSR Tabelle 14.1.50.2, 14.1.50.3, 14.1.50.6 [1] und Zusatzanalysen [2, 3]						

### 1.5.2.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypersensibilität

Tabelle 1-15: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die a priori definiert wurden (Hypersensibilität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, alle Patienten

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Jegliches UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	1/63 (1,6)	0/61 (0,0)	2,91 [0,12; 69,99]	2,95 [0,12; 73,88]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,5110
<b>Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	0/63 (0,0)	0/61 (0,0)	0,97 [0,02; 48,07]	0,97 [0,02; 49,58]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9873
<b>Schweres UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	0/63 (0,0)	0/61 (0,0)	0,97 [0,02; 48,07]	0,97 [0,02; 49,58]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9873
<b>UE von besonderem Interesse, das zum Therapieabbruch führte</b>						
Woche 26	0/63 (0,0)	0/61 (0,0)	0,97 [0,02; 48,07]	0,97 [0,02; 49,58]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9873
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von speziellem Interesse; vs.: versus a: Safety-Population Quelle: CSR Tabelle 14.1.50.2, 14.1.50.3, 14.1.50.6 [1] und Zusatzanalysen [2, 3]						

### 1.5.2.4 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Akute Nierenschädigung

Tabelle 1-16: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die a priori definiert wurden (Nierenschädigung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Jegliche UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	1/63 (1,6)	1/61 (1,6)	0,97 [0,06; 15,14]	0,97 [0,06; 15,82]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,9817
<b>Schwerwiegende UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	1/63 (1,6)	1/61 (1,6)	0,97 [0,06; 15,14]	0,97 [0,06; 15,82]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,9817
<b>Schweres UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	1/63 (1,6)	1/61 (1,6)	0,97 [0,06; 15,14]	0,97 [0,06; 15,82]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,9817
<b>UE von besonderem Interesse, das zum Therapieabbruch führte</b>						
Woche 26	0/63 (0,0)	1/61 (1,6)	0,32 [0,01; 7,78]	0,32 [0,01; 7,95]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,4862
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von speziellem Interesse; vs.: versus a: Safety-Population Quelle: CSR Tabelle 14.1.50.2, 14.1.50.3, 14.1.50.6 [1] und Zusatzanalysen [2, 3]						

### 1.5.2.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Thrombozytopenie

Tabelle 1-17: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die a priori definiert wurden (Thrombozytopenie)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Jegliches UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	0/63 (0,0)	1/61 (1,6)	0,32 [0,01; 7,78]	0,32 [0,01; 7,95]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,4862
<b>Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	0/63 (0,0)	0/61 (0,0)	0,97 [0,02; 48,07]	0,97 [0,02; 49,58]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9873
<b>Schweres UE von besonderem Interesse</b>						
Woche 26	0/63 (0,0)	0/61 (0,0)	0,97 [0,02; 48,07]	0,97 [0,02; 49,58]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9873
<b>UE von besonderem Interesse, das zum Therapieabbruch führte</b>						
Woche 26	0/63 (0,0)	0/61 (0,0)	0,97 [0,02; 48,07]	0,97 [0,02; 49,58]	-0,00 [-0,00; 0,00]	0,9873
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UESI: Unerwünschte(s) Ereignis(se) von speziellem Interesse; vs.: versus a: Safety-Population Quelle: CSR Tabelle 14.1.50.2, 14.1.50.3, 14.1.50.6 [1] und Zusatzanalysen [2, 3]						

### 1.5.3 Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT

#### 1.5.3.1 Jegliches UE nach SOC/PT

Tabelle 1-18: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
<b><i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>						
Gesamt	32/63 (50,8)	34/61 (55,7)	0,91 [0,65; 1,27]	0,82 [0,40; 1,66]	-0,05 [-0,22; 0,13]	0,5815
PT: Fieber	12/63 (19,1)	7/61 (11,5)	1,66 [0,70; 3,93]	1,82 [0,66; 4,97]	0,08 [-0,05; 0,20]	0,2499
PT: Schwellung an der Injektionsstelle	2/63 (3,2)	7/61 (11,5)	0,28 [0,06; 1,28]	0,25 [0,05; 1,27]	-0,08 [-0,17; 0,01]	0,1001
<b><i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>						
Gesamt	35/63 (55,6)	29/61 (47,5)	1,17 [0,83; 1,65]	1,38 [0,68; 2,80]	0,08 [-0,10; 0,26]	0,3746
PT: Nasopharyngitis	11/63 (17,5)	7/61 (11,5)	1,52 [0,63; 3,67]	1,63 [0,59; 4,53]	0,06 [-0,06; 0,18]	0,3498
PT: Grippe	7/63 (11,1)	3/61 (4,9)	2,26 [0,61; 8,34]	2,42 [0,60; 9,81]	0,06 [-0,03; 0,16]	0,2212
<b><i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>						
Gesamt	19/63 (30,2)	18/61 (29,5)	1,02 [0,60; 1,75]	1,03 [0,48; 2,23]	0,01 [-0,15; 0,17]	0,9369
PT: Erbrechen	5/63 (7,9)	9/61 (14,8)	0,54 [0,19; 1,51]	0,50 [0,16; 1,58]	-0,07 [-0,18; 0,04]	0,2403
PT: Diarrhö	2/63 (3,2)	7/61 (11,5)	0,28 [0,06; 1,28]	0,25 [0,05; 1,27]	-0,08 [-0,17; 0,01]	0,1001
<b><i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>						
Gesamt	13/63 (20,6)	10/61 (16,4)	1,26 [0,60; 2,65]	1,33 [0,53; 3,30]	0,04 [-0,09; 0,18]	0,5452

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
<b><i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>						
Gesamt	12/63 (19,1)	10/61 (16,4)	1,16 [0,54; 2,49]	1,20 [0,48; 3,03]	0,03 [-0,11; 0,16]	0,6994
<b><i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>						
Gesamt	12/63 (19,1)	9/61 (14,8)	1,29 [0,59; 2,84]	1,36 [0,53; 3,50]	0,04 [-0,09; 0,17]	0,5259
<b><i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i></b>						
Gesamt	10/63 (15,9)	14/61 (22,9)	0,69 [0,33; 1,44]	0,63 [0,26; 1,56]	-0,07 [-0,21; 0,07]	0,3229
PT: Kopfschmerzen	8/63 (12,7)	11/61 (18,0)	0,70 [0,30; 1,63]	0,66 [0,25; 1,78]	-0,05 [-0,18; 0,07]	0,4131
<b><i>SOC: Untersuchungen</i></b>						
Gesamt	8/63 (12,7)	11/61 (18,0)	0,70 [0,30; 1,63]	0,66 [0,25; 1,78]	-0,05 [-0,18; 0,07]	0,4131
<b><i>SOC: Augenerkrankungen</i></b>						
Gesamt	8/63 (12,7)	7/61 (11,5)	1,11 [0,43; 2,87]	1,12 [0,38; 3,31]	0,01 [-0,10; 0,13]	0,8347
<b><i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>						
Gesamt	8/63 (12,7)	12/61 (19,7)	0,65 [0,28; 1,47]	0,59 [0,22; 1,57]	-0,07 [-0,20; 0,06]	0,2969
<b><i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i></b>						
Gesamt	8/63 (12,7)	9/61 (14,8)	0,86 [0,36; 2,09]	0,84 [0,30; 2,34]	-0,02 [-0,14; 0,10]	0,7396
<b><i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></b>						
Gesamt	7/63 (11,1)	7/61 (11,5)	0,97 [0,36; 2,60]	0,96 [0,32; 2,93]	-0,00 [-0,12; 0,11]	0,9489
<b><i>SOC: Gefässerkrankungen</i></b>						
Gesamt	7/63 (11,1)	5/61 (8,2)	1,36 [0,45; 4,04]	1,40 [0,42; 4,68]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,5852

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b><i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>						
Gesamt	5/63 (7,9)	7/61 (11,5)	0,69 [0,23; 2,06]	0,67 [0,20; 2,22]	-0,04 [-0,14; 0,07]	0,5082
<p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus</p> <p>Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse 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.</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>Quelle: CSR Tabelle 14.1.38.1 [1] und Zusatzanalysen [2, 3]</p>						

### 1.5.3.2 SUE nach SOC/PT

Tabelle 1-19: Ergebnisse für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b><i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>						
Gesamt	2/63 (3,2)	4/61 (6,6)	0,48 [0,09; 2,55]	0,47 [0,08; 2,65]	-0,03 [-0,11; 0,04]	0,3919
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse 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: CSR Tabelle 14.1.42.1 [1] und Zusatzanalysen [2, 3]						

---

### **1.5.3.3 Schwere UE nach SOC/PT**

Aufgrund der fehlenden Ergebnisse nach der 5%-Regel wurde die Analyse nicht durchgeführt.

### 1.5.3.4 UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT

Tabelle 1-20: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Placebo Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)
<b><i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>		
Gesamt	1/63 (1,6)	0/61 (0,0)
Reaktion an der Infusionsstelle	1/63 (1,6)	0/61 (0,0)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>		
Gesamt	1/63 (1,6)	0/61 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1/63 (1,6)	0/61 (0,0)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>		
Gesamt	0/63 (0,0)	1/61 (1,6)
Akute Nierenschädigung	0/63 (0,0)	1/61 (1,6)
<b><i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></b>		
Gesamt	0/63 (0,0)	1/61 (1,6)
Exposition der Mutter während der Schwangerschaft	0/63 (0,0)	1/61 (1,6)
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.		

	<b>Pegcetacoplan</b>	<b>Placebo</b>
<b>Endpunkt</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N<sup>a</sup> (%)</b>
a: Safety-Population Quelle: CSR Tabelle 14.1.44.1 [1] und Zusatzanalysen [2, 3]		

## 2 Interaktionsteste nach Krankheitstyp

### 2.1 Morbidität

#### 2.1.1 Veränderung der Nierenfunktion

##### 2.1.1.1 Proteinurie/FMU-uPCR

###### 2.1.1.1.1 Reduktion in der FMU-uPCR

Tabelle 2-1: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit  $\geq 50\%$  Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit <math>\geq 50\%</math> Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</i>						
<b>Krankheitstyp</b>						<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>
C3G	32/51 (62,8)	3/45 (6,7)	9,41 [3,09; 28,66]	23,58 [6,42; 86,64]	0,56 [0,41; 0,71]	<0,0001
pIC-MPGN	6/12 (50,0)	0/16 (0,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl der Patienten im imputierten Werten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); uPCR: Verhältnis Protein-zu-Kreatinin im Urin; vs.: versus a: ITT-Population b: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. c: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]						

###### 2.1.1.1.2 FMU-uPCR <0,88 g/g

Tabelle 2-2: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den *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	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit FMU-uPCR &lt; 0,88 g/g in Woche 26</i>						
<b>Krankheitstyp</b>						<b>Interaktionstest: p=0,5401</b>
C3G	24/51 (47,1)	6/45 (13,3)	3,53 [1,59; 7,85]	5,78 [2,08; 16,03]	0,34 [0,17; 0,51]	0,0020
pIC-MPGN	5/12 (41,7)	1/16 (6,2)	6,67 [0,89; 49,87]	10,71 [1,05; 109,78]	0,35 [0,05; 0,66]	0,0646
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl der Patienten im imputierten Werten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus a: ITT-Population Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]						

### 2.1.1.1.3 Proteinurie <1 g/Tag

Tabelle 2-3: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) zu Woche 24* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit Proteinurie &lt; 1 g/Tag (24h-Sammelurin) zu Woche 24</i>						
<b>Krankheitstyp</b>						<b>Interaktionstest: p=0,0610</b>
C3G	19/51 (37,2)	7/45 (15,6)	2,39 [1,11; 5,16]	3,22 [1,20; 8,64]	0,22 [0,05; 0,39]	0,0259
pIC-MPGN	4/12 (33,3)	0/16 (0,0)	63840000000,00 [63840000000,00; 63840000000,00]	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	NA
g: Gramm; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl der Patienten im imputierten Werten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus a: ITT-Population b: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]						

### 2.1.1.2 eGFR

Tabelle 2-4: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den *Endpunkt Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR ( $\leq 15\%$  Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (<math>\leq 15\%</math> Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline</i>						
<b>Krankheitstyp</b>	<b>Interaktionstest: p=0,8967</b>					
C3G	34/51 (66,7)	26/45 (57,8)	1,15 [0,84; 1,58]	1,46 [0,64; 3,35]	0,09 [-0,10; 0,28]	0,3752
pIC-MPGN	9/12 (75,0)	10/16 (62,5)	1,20 [0,73; 1,98]	1,80 [0,34; 9,40]	0,12 [-0,22; 0,47]	0,4755
eGFR: Geschätze glomeruläre Filtrationsrate; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl der Patienten im imputierten Werten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus a: ITT-Population Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]						

### 2.1.1.3 Kombiniertes renaler Endpunkt

Tabelle 2-5: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR ( $\leq 15\%$  Reduktion) und  $\geq 50\%$  Reduktion in der FMU-uPCR zu Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (<math>\leq 15\%</math> Reduktion) und <math>\geq 50\%</math> Reduktion in der FMU-uPCR zu Woche 26 gegenüber Baseline</i>						
<b>Krankheitstyp</b>						<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>
C3G	26/51 (51,0)	2/45 (4,4)	11,47 [2,88; 45,65]	22,36 [4,89; 102,27]	0,47 [0,32; 0,62]	0,0005
pIC-MPGN	5/12 (41,7)	0/16 (0,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl der Patienten im imputierten Werten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus a: ITT-Population b: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. c: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]						

## 2.1.2 Krankheitsaktivität basierend auf systemischen und lokalen Inflammationsmarkern

### 2.1.2.1 Intensität der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie

Tabelle 2-6: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit einer Abnahme der C3c-Färbung um mindestens 2 Größenordnungen in Woche 26 gegenüber Baseline</i>						
<b>Krankheitstyp</b>						<b>Interaktionstest: p=0,7542</b>
C3G	22/30 (73,3)	3/28 (10,7)	6,84 [2,30; 20,37]	22,92 [5,40; 97,24]	0,63 [0,43; 0,82]	0,0005
pIC-MPGN	4/5 (80,0)	1/6 (16,7)	4,80 [0,76; 30,29]	20,00 [0,93; 429,80]	0,63 [0,17; 1,09]	0,0951
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl der Patienten im imputierten Werten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus a: ITT-Population Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]						

### 2.1.2.2 Serum-C3-Konzentration

Tabelle 2-7: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit einer Serum-C3-Konzentration unterhalb der LLN zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN zu Woche 26 erreichen</i>						
<b>Krankheitstyp</b>						<b>Interaktionstest: p=0,7769</b>
C3G	29/32 (90,6)	2/36 (5,6)	16,31 [4,22; 63,02]	164,33 [25,67; 1051,97]	0,85 [0,73; 0,98]	<0,0001

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
pIC-MPGN	8/9 (88,9)	1/13 (7,7)	11,56 [1,73; 77,04]	95,99 [5,22; 1766,66]	0,81 [0,56; 1,06]	0,0115

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl der Patienten im imputierten Werten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus  
a: ITT-Population, nur Patienten mit C3-Werten im Serum unterhalb der Normgrenze zu Baseline  
Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]

### 2.1.3 FACIT-Fatigue-Fragebogen

Tabelle 2-8: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit <math>\geq 7,8</math> Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</i>						
<b>Krankheitstyp</b>	<b>Interaktionstest: p=0,8335</b>					
C3G	4/51 (7,8)	4/45 (8,9)	0,88 [0,23; 3,33]	0,87 [0,21; 3,71]	-0,01 [-0,12; 0,10]	0,8533
pIC-MPGN	1/12 (8,3)	2/16 (12,5)	0,67 [0,07; 6,52]	0,64 [0,05; 7,96]	-0,04 [-0,27; 0,18]	0,7275
<i>Anteil der Patienten mit <math>\geq 7,8</math> Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</i>						
<b>Krankheitstyp</b>	<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>					
C3G	7/51 (13,7)	6/45 (13,3)	1,03 [0,37; 2,84]	1,03 [0,32; 3,34]	0,00 [-0,13; 0,14]	0,9553
pIC-MPGN	0/12 (0,0)	0/16 (0,0)	NA	NA	NA	NA
FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl der Patienten im imputierten Werten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus a: ITT-Population b: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]						

## 2.1.4 Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)

Tabelle 2-9: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Anteil an Patienten mit  $\geq 1,5$  Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6 in Woche 26 gegenüber Baseline*, Non-Responder Imputation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **alle Patienten**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit <math>\geq 1,5</math> Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6 in Woche 26 gegenüber Baseline</b>						
<b>Krankheitstyp</b>			<b>Interaktionstest: p=0,1096</b>			
C3G	6/51 (11,8)	4/45 (8,9)	1,32 [0,40; 4,39]	1,37 [0,36; 5,19]	0,03 [-0,09; 0,15]	0,6471
pIC-MPGN	0/12 (0,0)	2/16 (12,5)	0,00 [0,00; NA]	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	0,9999
<b>Anteil der Patienten mit <math>\geq 1,5</math> Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des Scores der WPAI-Fragebogen Frage 6 in Woche 26 gegenüber Baseline</b>						
<b>Krankheitstyp</b>			<b>Interaktionstest: p=0,4514</b>			
C3G	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
pIC-MPGN	1/12 (8,3)	3/16 (18,8)	0,44 [0,05; 3,76]	0,39 [0,04; 4,35]	-0,10 [-0,35; 0,14]	0,4568
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl der Patienten im imputierten Werten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment a: ITT-Population b: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]						

## 2.1.5 EQ-5D VAS

Tabelle 2-10: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit  $\geq 15$  Punkte Veränderung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline aus RCT-Part der Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, alle Patienten

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit <math>\geq 15</math> Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ 5D VAS-Scores in Woche 26 gegenüber Baseline</b>						
<b>Krankheitstyp</b>						<b>Interaktionstest: p=0,0437</b>
C3G	4/51 (7,8)	3/45 (6,7)	1,18 [0,28; 4,98]	1,19 [0,25; 5,63]	0,01 [-0,09; 0,12]	0,8252
pIC-MPGN	0/12 (0,0)	4/16 (25,0)	0,00 [0,00; NA]	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	0,9999
EQ-5D VAS: EQ-5D Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl der Patienten im imputierten Werten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus a: ITT-Population b: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]						

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

Aufgrund der Datenverteilung konnte 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.

## 2.1.6 PGIC

Tabelle 2-11: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit <math>\geq 1,05</math> Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline (sehr stark verbessert, stark verbessert, minimal verbessert)</i>						
<b>Krankheitstyp</b>						<b>Interaktionstest: p=0,5328</b>
C3G	24/51 (47,1)	11/45 (24,4)	1,93 [1,07; 3,47]	2,75 [1,15; 6,59]	0,23 [0,04; 0,41]	0,0297
pIC-MPGN	5/12 (41,7)	5/16 (31,2)	1,33 [0,50; 3,58]	1,57 [0,33; 7,48]	0,10 [-0,26; 0,46]	0,5683
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl der Patienten im imputierten Werten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus a: ITT-Population Quelle: Zusatzanalysen [2, 3]						

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

Aufgrund der Datenverteilung konnte 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.

---

## **2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

Aufgrund der Datenverteilung konnte 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.

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

Aufgrund der Datenverteilung konnte 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.

### 3 Sensitivitätsanalyse – Unerwünschte Ereignisse unter Ausschuss von Progressionsereignissen

#### 3.1 Patienten mit C3G (Modul 4 C)

Tabelle 3-1: Ergebnisse für den Überblick über die Analysen *Unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss von Progressionsereignissen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/Na (%)	Patienten mit Ereignis n/Na (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Jegliches UE</b>						
Woche 26	41/51 (80,4)	41/45 (91,1)	0,88 [0,75; 1,04]	0,40 [0,12; 1,38]	-0,11 [-0,24; 0,03]	0,1333
<b>Schweres UE</b>						
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
<b>SUE</b>						
Woche 26	5/51 (9,8)	3/45 (6,7)	1,47 [0,37; 5,81]	1,52 [0,34; 6,76]	0,03 [-0,08; 0,14]	0,5822
<b>UE, das zum Therapieabbruch führte</b>						
Woche 26	2/51 (3,9)	1/45 (2,2)	1,76 [0,17; 18,82]	1,80 [0,16; 20,50]	0,02 [-0,05; 0,09]	0,6381
<b>UE, die zum Tod führten</b>						
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
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus a: Safety-Population Quelle: Zusatzanalysen [2]						

### 3.2 Patienten mit pIC-MPGN (Modul 4 D)

Tabelle 3-2: Ergebnisse für den Überblick über die Analysen *Unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss von Progressionsereignissen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **Patienten mit pIC-MPGN**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/Na (%)	Patienten mit Ereignis n/Na (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Jegliches UE</b>						
Woche 26	12/12 (100,0)	15/16 (93,8)	1,05 [0,88; 1,27]	2,42 [0,09; 64,70]	0,06 [-0,06; 0,18]	0,5703
<b>Schweres UE</b>						
Woche 26	1/12 (8,3)	1/16 (6,2)	1,33 [0,09; 19,23]	1,36 [0,08; 24,27]	0,02 [-0,18; 0,22]	0,8327
<b>SUE</b>						
Woche 26	1/12 (8,3)	2/16 (12,5)	0,67 [0,07; 6,52]	0,64 [0,05; 7,96]	-0,04 [-0,27; 0,18]	0,7275
<b>UE, das zum Therapieabbruch führte</b>						
Woche 26	0/12 (0,0)	0/16 (0,0)	1,31 [0,03; 61,63]	1,32 [0,02; 71,23]	0,00 [-0,00; 0,00]	0,8915
<b>UE, die zum Tod führten</b>						
Woche 26	0/12 (0,0)	0/16 (0,0)	1,31 [0,03; 61,63]	1,32 [0,02; 71,23]	0,00 [-0,00; 0,00]	0,8915
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus a: Safety-Population Quelle: Zusatzanalysen [3]						

## 4 Subgruppenanalysen

### 4.1 Patienten mit C3G (Modul 4 C)

#### 4.1.1 Morbidität

##### 4.1.1.1 Veränderung der Nierenfunktion

##### 4.1.1.1.1 Proteinurie/FMU-uPCR

##### 4.1.1.1.1.1 Reduktion in der FMU-uPCR

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit  $\geq 50\%$  Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit <math>\geq 50\%</math> Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</b>						
<b>Alter</b>						<b>Interaktionstest: p=0,7179</b>
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	15/21 (71,4)	1/17 (5,9)	12,14 [1,78; 82,87]	40,00 [4,30; 372,41]	0,66 [0,43; 0,88]	0,0108
Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre)	17/30 (56,7)	2/28 (7,1)	7,93 [2,01; 31,27]	17,00 [3,40; 84,99]	0,50 [0,29; 0,70]	0,0031
<b>Geschlecht</b>						<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>
Männlich	13/22 (59,1)	3/19 (15,8)	3,74 [1,25; 11,19]	7,70 [1,72; 34,44]	0,43 [0,17; 0,70]	0,0182
Weiblich	19/29 (65,5)	0/26 (0,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>Ethnizität</b>						<b>Interaktionstest: p=0,6882</b>
Kaukasier	23/36 (63,9)	2/34 (5,9)	10,86 [2,77; 42,60]	28,30 [5,82; 137,67]	0,58 [0,40; 0,76]	0,0006
Nicht-Kaukasier	9/15 (60,0)	1/11 (9,1)	6,60 [0,97; 44,74]	15,00 [1,50; 149,70]	0,51 [0,21; 0,81]	0,0533
<b>Geographische Region</b>						<b>Interaktionstest: p=0,0882</b>
USA	8/13 (61,5)	2/10 (20,0)	3,08 [0,83; 11,43]	6,40 [0,95; 43,23]	0,42 [0,05; 0,78]	0,0931
Rest der Welt	24/38 (63,2)	1/35 (2,9)	22,11 [3,15; 154,90]	58,28 [7,17; 473,54]	0,60 [0,44; 0,77]	0,0018
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<3000 mg/g	21/34 (61,8)	3/35 (8,6)	7,21 [2,37; 21,95]	17,23 [4,38; 67,86]	0,53 [0,34; 0,72]	0,0005
≥3000 mg/g	11/17 (64,7)	0/10 (0,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>eGFR zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,9067</b>			
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	11/18 (61,1)	1/14 (7,1)	8,56 [1,25; 58,61]	20,43 [2,17; 192,61]	0,54 [0,28; 0,80]	0,0288
≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	21/33 (63,6)	2/31 (6,4)	9,86 [2,52; 38,62]	25,37 [5,13; 125,51]	0,57 [0,39; 0,76]	0,0010
<b>Baseline C3-Konzentration</b>			<b>Interaktionstest: p=0,0184</b>			
Niedrig	25/32 (78,1)	1/36 (2,8)	28,12 [4,04; 195,95]	124,99 [14,46; 1080,70]	0,75 [0,60; 0,91]	0,0008
Normal	7/19 (36,8)	2/9 (22,2)	1,66 [0,43; 6,44]	2,04 [0,33; 12,69]	0,15 [-0,20; 0,49]	0,4652
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,9829</b>			
Ja	24/38 (63,2)	2/30 (6,7)	9,47 [2,43; 36,94]	24,00 [4,95; 116,34]	0,56 [0,39; 0,74]	0,0012
Nein	8/13 (61,5)	1/15 (6,7)	9,23 [1,32; 64,34]	22,40 [2,21; 227,02]	0,55 [0,26; 0,84]	0,0249
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,9784</b>			
Ja	23/38 (60,5)	2/31 (6,4)	9,38 [2,40; 36,73]	22,23 [4,61; 107,23]	0,54 [0,36; 0,72]	0,0013
Nein	9/13 (69,2)	1/14 (7,1)	9,69 [1,42; 66,32]	29,25 [2,79; 306,77]	0,62 [0,34; 0,91]	0,0206
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; uPCR: Verhältnis Protein-zu-Kreatinin im Urin; vs.: versus a: ITT-Population b: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. c: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [2]						

#### 4.1.1.1.1.2 FMU-uPCR <0,88 g/g

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit FMU-uPCR &lt; 0,88 g/g in Woche 26</b>						
<b>Alter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,4277</b></span>						
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	9/21 (42,9)	3/17 (17,6)	2,43 [0,78; 7,59]	3,50 [0,77; 15,96]	0,25 [-0,03; 0,53]	0,1270
Erwachsene (≥18 Jahre)	15/30 (50,0)	3/28 (10,7)	4,67 [1,51; 14,41]	8,33 [2,07; 33,63]	0,39 [0,18; 0,61]	0,0074
<b>Geschlecht</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,2002</b></span>						
Männlich	10/22 (45,5)	4/19 (21,1)	2,16 [0,81; 5,77]	3,12 [0,78; 12,50]	0,24 [-0,03; 0,52]	0,1251
Weiblich	14/29 (48,3)	2/26 (7,7)	6,28 [1,57; 25,04]	11,20 [2,23; 56,36]	0,41 [0,20; 0,61]	0,0093
<b>Ethnizität</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,9846</b></span>						
Kaukasier	19/36 (52,8)	5/34 (14,7)	3,59 [1,51; 8,54]	6,48 [2,05; 20,53]	0,38 [0,18; 0,58]	0,0038
Nicht-Kaukasier	5/15 (33,3)	1/11 (9,1)	3,67 [0,50; 27,12]	5,00 [0,49; 50,83]	0,24 [-0,05; 0,54]	0,2032
<b>Geographische Region</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,7536</b></span>						
USA	6/13 (46,1)	1/10 (10,0)	4,62 [0,66; 32,44]	7,71 [0,75; 79,77]	0,36 [0,03; 0,69]	0,1242
Rest der Welt	18/38 (47,4)	5/35 (14,3)	3,32 [1,38; 7,98]	5,40 [1,73; 16,90]	0,33 [0,13; 0,53]	0,0075
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,2610</b></span>						
<3000 mg/g	20/34 (58,8)	6/35 (17,1)	3,43 [1,57; 7,49]	6,90 [2,27; 21,02]	0,42 [0,21; 0,62]	0,0020
≥3000 mg/g	4/17 (23,5)	0/10 (0,0)	165800000000,00 [165800000000,00; 165800000000,00]	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	NA
<b>eGFR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,6091</b></span>						
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	7/18 (38,9)	1/14 (7,1)	5,44 [0,76; 39,25]	8,27 [0,88; 78,01]	0,32 [0,05; 0,58]	0,0927
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	17/33 (51,5)	5/31 (16,1)	3,19 [1,34; 7,61]	5,52 [1,71; 17,90]	0,35 [0,14; 0,57]	0,0088
<b>Baseline C3-Konzentration</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,1210</b></span>						

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Niedrig	19/32 (59,4)	4/36 (11,1)	5,34 [2,03; 14,06]	11,69 [3,33; 41,06]	0,48 [0,28; 0,68]	0,0007
Normal	5/19 (26,3)	2/9 (22,2)	1,18 [0,28; 4,97]	1,25 [0,19; 8,14]	0,04 [-0,30; 0,38]	0,8174
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,0912</b>			
Ja	18/38 (47,4)	2/30 (6,7)	7,11 [1,79; 28,25]	12,60 [2,62; 60,53]	0,41 [0,22; 0,59]	0,0054
Nein	6/13 (46,1)	4/15 (26,7)	1,73 [0,62; 4,82]	2,36 [0,49; 11,45]	0,19 [-0,16; 0,55]	0,2938
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,3236</b>			
Ja	18/38 (47,4)	3/31 (9,7)	4,89 [1,59; 15,10]	8,40 [2,18; 32,41]	0,38 [0,19; 0,57]	0,0057
Nein	6/13 (46,1)	3/14 (21,4)	2,15 [0,67; 6,89]	3,14 [0,59; 16,84]	0,25 [-0,10; 0,59]	0,1957
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; uPCR: Verhältnis Protein-zu-Kreatinin im Urin; vs.: versus a: ITT-Population b: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [2]						

#### 4.1.1.1.3 Veränderung in der FMU-uPCR

Tabelle 4-3: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
	Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) Geom. LS-MW [95%-KI] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) Geom. LS-MW [95%-KI] <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] Geom. LS-MW Diff. [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline</b>							
<b>Alter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,6817</b></span>							
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	21	-0,98 (0,20) 0,38 [0,25; 0,56]	17	0,01 (0,16) 1,01 [0,74; 1,40]	-0,99 [-1,39; -0,59] 0,37 [0,25; 0,55]	<0,0001	-1,55 [-2,28; -0,83]
Erwachsene (≥18 Jahre)	30	-0,95 (0,17) 0,39 [0,28; 0,54]	28	-0,03 (0,13) 0,97 [0,75; 1,26]	-0,92 [-1,23; -0,61] 0,40 [0,29; 0,54]	<0,0001	-1,51 [-2,09; -0,92]
<b>Geschlecht</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,3778</b></span>							
Männlich	22	-0,90 (0,24) 0,41 [0,25; 0,66]	19	-0,00 (0,18) 1,00 [0,71; 1,42]	-0,90 [-1,28; -0,51] 0,41 [0,28; 0,60]	<0,0001	-1,40 [-2,08; -0,71]
Weiblich	29	-1,14 (0,22) 0,32 [0,21; 0,49]	26	-0,17 (0,20) 0,84 [0,57; 1,26]	-0,97 [-1,28; -0,67] 0,38 [0,28; 0,51]	<0,0001	-1,66 [-2,28; -1,05]
<b>Ethnizität</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,6512</b></span>							
Kaukasier	36	-0,96 (0,17) 0,38 [0,28; 0,54]	34	0,07 (0,14) 1,07 [0,82; 1,41]	-1,03 [-1,33; -0,73] 0,36 [0,27; 0,48]	<0,0001	-1,60 [-2,13; -1,06]
Nicht-Kaukasier	15	-0,83 (0,18) 0,43 [0,31; 0,62]	11	-0,11 (0,11) 0,89 [0,72; 1,10]	-0,72 [-1,10; -0,34] 0,49 [0,33; 0,71]	0,0002	-1,42 [-2,28; -0,55]
<b>Geographische Region</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,7066</b></span>							
USA	13	-0,57 (0,20) 0,57 [0,38; 0,84]	10	0,13 (0,20) 1,14 [0,76; 1,70]	-0,70 [-1,11; -0,29] 0,50 [0,33; 0,75]	0,0009	-1,35 [-2,26; -0,44]
Rest der Welt	38	-1,06 (0,17) 0,34 [0,25; 0,48]	35	-0,06 (0,14) 0,95 [0,71; 1,25]	-1,01 [-1,29; -0,73] 0,36 [0,28; 0,48]	<0,0001	-1,66 [-2,19; -1,12]
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,9963</b></span>							

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) Geom. LS-MW [95%-KI] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) Geom. LS-MW [95%-KI] <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] Geom. LS-MW Diff. [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<3000 mg/g	34	-0,92 (0,18) 0,40 [0,28; 0,57]	35	0,12 (0,15) 1,13 [0,84; 1,51]	-1,03 [-1,32; -0,75] 0,36 [0,27; 0,47]	<0,0001	-1,71 [-2,26; -1,16]
≥3000 mg/g	17	-1,07 (0,27) 0,34 [0,20; 0,58]	10	-0,37 (0,24) 0,69 [0,43; 1,09]	-0,70 [-1,09; -0,31] 0,50 [0,34; 0,74]	0,0005	-1,35 [-2,21; -0,49]
<b>eGFR zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,8832</b>		
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	18	-0,49 (0,23) 0,61 [0,39; 0,97]	14	0,51 (0,16) 1,66 [1,21; 2,28]	-0,99 [-1,38; -0,61] 0,37 [0,25; 0,54]	<0,0001	-1,77 [-2,59; -0,94]
≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	33	-1,02 (0,20) 0,36 [0,24; 0,53]	31	-0,18 (0,18) 0,84 [0,58; 1,20]	-0,84 [-1,15; -0,54] 0,43 [0,32; 0,58]	<0,0001	-1,34 [-1,88; -0,79]
<b>Baseline C3-Konzentration</b>					<b>Interaktionstest: p=0,1744</b>		
Niedrig	32	-1,05 (0,18) 0,35 [0,24; 0,50]	36	0,09 (0,13) 1,09 [0,84; 1,42]	-1,14 [-1,42; -0,86] 0,32 [0,24; 0,42]	<0,0001	-1,92 [-2,50; -1,35]
Normal	19	-0,79 (0,25) 0,45 [0,28; 0,75]	9	-0,19 (0,29) 0,83 [0,47; 1,46]	-0,60 [-1,06; -0,14] 0,55 [0,35; 0,87]	0,0104	-1,01 [-1,84; -0,17]
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,1488</b>		
Ja	38	-0,87 (0,13) 0,42 [0,32; 0,54]	30	0,12 (0,12) 1,13 [0,89; 1,43]	-0,99 [-1,26; -0,72] 0,37 [0,28; 0,49]	<0,0001	-1,72 [-2,28; -1,17]
Nein	13	-1,03 (0,25) 0,36 [0,22; 0,58]	15	-0,09 (0,09) 0,92 [0,76; 1,10]	-0,94 [-1,44; -0,45] 0,39 [0,24; 0,64]	0,0002	-1,38 [-2,21; -0,56]
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,7372</b>		
Ja	38	-0,91 (0,14) 0,40 [0,31; 0,53]	31	0,02 (0,12) 1,02 [0,80; 1,29]	-0,93 [-1,20; -0,66] 0,40 [0,30; 0,52]	<0,0001	-1,61 [-2,15; -1,06]
Nein	13	-1,04 (0,24) 0,35 [0,22; 0,57]	14	0,03 (0,10) 1,03 [0,84; 1,27]	-1,07 [-1,54; -0,61] 0,34 [0,21; 0,54]	<0,0001	-1,69 [-2,57; -0,81]
Geom. LS-MW: Geometrischer Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measures; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; uPCR: Verhältnis Protein-zu-Kreatinin im Urin; vs.: versus							

<b>Endpunkt</b>	<b>Pegcetacoplan</b>		<b>Placebo</b>		<b>Pegcetacoplan vs. Placebo</b>		
<b>Subgruppe</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE) Geom. LS-MW [95%-KI]<sup>a</sup></b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE) Geom. LS-MW [95%-KI]<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW Differenz [95%-KI] Geom. LS-MW Diff. [95%-KI]<sup>a</sup></b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>SMD [95%-KI]<sup>b</sup></b>
<p>a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMRM-Modell auf Basis der log-transformierten Daten mit MI geschätzt. Die geometrischen Mittelwerte stellen die Werte auf der Originalskala dar.</p> <p>b: Hedge's g</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [2]</p>							

#### 4.1.1.1.4 Proteinurie <1 g/Tag

Tabelle 4-4: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit Proteinurie &lt; 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24</b>						
<b>Alter</b>	<b>Interaktionstest: p=0,6239</b>					
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	7/21 (33,3)	3/17 (17,6)	1,89 [0,57; 6,22]	2,33 [0,50; 10,91]	0,16 [-0,11; 0,43]	0,2956
Erwachsene (≥18 Jahre)	12/30 (40,0)	4/28 (14,3)	2,80 [1,02; 7,67]	4,00 [1,11; 14,47]	0,26 [0,04; 0,48]	0,0452
<b>Geschlecht</b>	<b>Interaktionstest: p=0,0349</b>					
Männlich	6/22 (27,3)	5/19 (26,3)	1,04 [0,38; 2,86]	1,05 [0,26; 4,20]	0,01 [-0,26; 0,28]	0,9451
Weiblich	13/29 (44,8)	2/26 (7,7)	5,83 [1,45; 23,43]	9,75 [1,93; 49,15]	0,37 [0,16; 0,58]	0,0130
<b>Ethnizität</b>	<b>Interaktionstest: p=0,2242</b>					
Kaukasier	14/36 (38,9)	4/34 (11,8)	3,31 [1,21; 9,05]	4,77 [1,38; 16,49]	0,27 [0,08; 0,46]	0,0200
Nicht-Kaukasier	5/15 (33,3)	3/11 (27,3)	1,22 [0,37; 4,06]	1,33 [0,24; 7,35]	0,06 [-0,29; 0,42]	0,7434
<b>Geographische Region</b>	<b>Interaktionstest: p=0,1465</b>					
USA	4/13 (30,8)	3/10 (30,0)	1,03 [0,29; 3,58]	1,04 [0,17; 6,23]	0,01 [-0,37; 0,39]	0,9683
Rest der Welt	15/38 (39,5)	4/35 (11,4)	3,45 [1,27; 9,42]	5,05 [1,48; 17,25]	0,28 [0,09; 0,47]	0,0154
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>	<b>Interaktionstest: p=0,3574</b>					
<3000 mg/g	17/34 (50,0)	7/35 (20,0)	2,50 [1,19; 5,26]	4,00 [1,38; 11,62]	0,30 [0,09; 0,51]	0,0156
≥3000 mg/g	2/17 (11,8)	0/10 (0,0)	225400000000,00 [225400000000,00; 225400000000,00]	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	NA
<b>eGFR zu Baseline</b>	<b>Interaktionstest: p=0,5881</b>					
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	5/18 (27,8)	1/14 (7,1)	3,89 [0,51; 29,62]	5,00 [0,51; 48,91]	0,21 [-0,04; 0,45]	0,1898
≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	14/33 (42,4)	6/31 (19,4)	2,19 [0,96; 4,98]	3,07 [0,99; 9,48]	0,23 [0,01; 0,45]	0,0611
<b>Baseline C3-Konzentration</b>	<b>Interaktionstest: p=0,0552</b>					
Niedrig	14/32 (43,8)	4/36 (11,1)	3,94 [1,44; 10,75]	6,22 [1,78; 21,76]	0,33 [0,13; 0,53]	0,0075
Normal	5/19 (26,3)	3/9 (33,3)	0,79 [0,24; 2,60]	0,71 [0,13; 3,99]	-0,07 [-0,44; 0,30]	0,6974

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,6549</b>			
Ja	14/38 (36,8)	4/30 (13,3)	2,76 [1,01; 7,53]	3,79 [1,10; 13,13]	0,24 [0,04; 0,43]	0,0470
Nein	5/13 (38,5)	3/15 (20,0)	1,92 [0,57; 6,54]	2,50 [0,46; 13,52]	0,18 [-0,15; 0,52]	0,2949
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,5667</b>			
Ja	14/38 (36,8)	4/31 (12,9)	2,86 [1,05; 7,80]	3,94 [1,14; 13,60]	0,24 [0,05; 0,43]	0,0407
Nein	5/13 (38,5)	3/14 (21,4)	1,79 [0,53; 6,06]	2,29 [0,42; 12,50]	0,17 [-0,17; 0,51]	0,3458
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus a: ITT-Population b: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [2]						

#### 4.1.1.1.2 eGFR

##### 4.1.1.1.2.1 Veränderung in der eGFR

Tabelle 4-5: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline</b>							
<b>Alter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,6101</b></span>							
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	21	-3,38 (2,36)	17	-9,99 (2,50)	6,61 [-1,30; 14,53]	0,1014	0,52 [-0,13; 1,17]
Erwachsene (≥18 Jahre)	30	-3,78 (1,89)	28	-5,44 (1,73)	1,66 [-2,88; 6,21]	0,4730	0,19 [-0,33; 0,70]
<b>Geschlecht</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,0204</b></span>							
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]
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]
<b>Ethnizität</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,7229</b></span>							
Kaukasier	36	-4,64 (1,96)	34	-8,74 (1,90)	4,10 [-0,26; 8,46]	0,0653	0,44 [-0,04; 0,91]
Nicht-Kaukasier	15	0,84 (4,54)	11	-3,98 (2,31)	4,83 [-4,93; 14,58]	0,3320	0,37 [-0,41; 1,16]
<b>Geographische Region</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,1330</b></span>							
USA	13	-0,66 (3,22)	10	-5,28 (3,80)	4,61 [-6,21; 15,44]	0,4035	0,34 [-0,49; 1,17]
Rest der Welt	38	-3,09 (2,51)	35	-7,26 (1,85)	4,17 [-0,31; 8,64]	0,0680	0,42 [-0,04; 0,89]
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,8181</b></span>							

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<3000 mg/g	34	-4,95 (2,67)	35	-8,48 (2,01)	3,54 [-1,36; 8,43]	0,1569	0,34 [-0,14; 0,81]
≥3000 mg/g	17	-1,77 (2,75)	10	-5,40 (3,35)	3,63 [-5,06; 12,32]	0,4132	0,32 [-0,47; 1,10]
<b>eGFR zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,1200</b>		
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	18	-4,24 (2,61)	14	-7,13 (2,30)	2,89 [-1,04; 6,81]	0,1492	0,50 [-0,21; 1,21]
≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	33	-4,71 (2,13)	31	-8,00 (2,17)	3,29 [-2,65; 9,24]	0,2775	0,27 [-0,22; 0,76]
<b>Baseline C3-Konzentration</b>					<b>Interaktionstest: p=0,0484</b>		
Niedrig	32	-1,92 (2,84)	36	-8,41 (2,05)	6,48 [0,98; 11,98]	0,0209	0,55 [0,07; 1,04]
Normal	19	-4,69 (2,68)	9	-1,32 (3,30)	-3,37 [-8,05; 1,30]	0,1576	-0,56 [-1,36; 0,25]
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,6068</b>		
Ja	38	-2,43 (2,71)	30	-7,14 (1,90)	4,71 [-0,91; 10,34]	0,1007	0,40 [-0,09; 0,88]
Nein	13	-2,48 (1,72)	15	-3,86 (2,15)	1,38 [-3,39; 6,14]	0,5706	0,21 [-0,54; 0,95]
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,4004</b>		
Ja	38	-2,45 (1,70)	31	-5,92 (1,70)	3,47 [-0,83; 7,76]	0,1139	0,38 [-0,10; 0,86]
Nein	13	-2,01 (4,64)	14	-7,56 (2,36)	5,56 [-4,64; 15,76]	0,2856	0,40 [-0,36; 1,16]

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measures; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus

a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMRM-Modell auf Basis der log-transformierten Daten mit MI geschätzt.

b: Hedge's g

---

<b>Endpunkt</b>	<b>Pegcetacoplan</b>		<b>Placebo</b>		<b>Pegcetacoplan vs. Placebo</b>		
<b>Subgruppe</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE)]<sup>a</sup></b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE)<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW Differenz [95%-KI]<sup>a</sup></b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>SMD [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Quelle: Zusatzanalysen [2]							

#### 4.1.1.1.2.2 Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR

Tabelle 4-6: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR ( $\leq 15\%$  Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (<math>\leq 15\%</math> Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline</b>						
<b>Alter</b>						<b>Interaktionstest: p=0,4385</b>
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	15/21 (71,4)	9/17 (52,9)	1,35 [0,80; 2,28]	2,22 [0,58; 8,51]	0,18 [-0,12; 0,49]	0,2621
Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre)	19/30 (63,3)	17/28 (60,7)	1,04 [0,70; 1,56]	1,12 [0,39; 3,23]	0,03 [-0,22; 0,28]	0,8375
<b>Geschlecht</b>						<b>Interaktionstest: p=0,8905</b>
Männlich	13/22 (59,1)	10/19 (52,6)	1,12 [0,65; 1,95]	1,30 [0,38; 4,48]	0,06 [-0,24; 0,37]	0,6801
Weiblich	21/29 (72,4)	16/26 (61,5)	1,18 [0,81; 1,72]	1,64 [0,53; 5,10]	0,11 [-0,14; 0,36]	0,3987
<b>Ethnizität</b>						<b>Interaktionstest: p=0,5535</b>
Kaukasier	23/36 (63,9)	20/34 (58,8)	1,09 [0,75; 1,58]	1,24 [0,47; 3,25]	0,05 [-0,18; 0,28]	0,6646
Nicht-Kaukasier	11/15 (73,3)	6/11 (54,5)	1,34 [0,72; 2,50]	2,29 [0,44; 11,92]	0,19 [-0,18; 0,56]	0,3493
<b>Geographische Region</b>						<b>Interaktionstest: p=0,4220</b>
USA	10/13 (76,9)	8/10 (80,0)	0,96 [0,63; 1,48]	0,83 [0,11; 6,26]	-0,03 [-0,37; 0,31]	0,8580
Rest der Welt	24/38 (63,2)	18/35 (51,4)	1,23 [0,82; 1,84]	1,62 [0,64; 4,12]	0,12 [-0,11; 0,34]	0,3180
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,4822</b>
<3000 mg/g	22/34 (64,7)	21/35 (60,0)	1,08 [0,75; 1,56]	1,22 [0,46; 3,24]	0,05 [-0,18; 0,28]	0,6869
$\geq 3000$ mg/g	12/17 (70,6)	5/10 (50,0)	1,41 [0,71; 2,82]	2,40 [0,47; 12,13]	0,21 [-0,17; 0,58]	0,3284
<b>eGFR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,2803</b>
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	12/18 (66,7)	6/14 (42,9)	1,56 [0,78; 3,09]	2,67 [0,63; 11,28]	0,24 [-0,10; 0,58]	0,2078
$\geq 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	22/33 (66,7)	20/31 (64,5)	1,03 [0,72; 1,47]	1,10 [0,39; 3,09]	0,02 [-0,21; 0,25]	0,8565
<b>Baseline C3-Konzentration</b>						<b>Interaktionstest: p=0,0416</b>
Niedrig	24/32 (75,0)	19/36 (52,8)	1,42 [0,98; 2,05]	2,68 [0,95; 7,55]	0,22 [0,00; 0,44]	0,0613
Normal	10/19 (52,6)	7/9 (77,8)	0,68 [0,39; 1,17]	0,32 [0,05; 1,94]	-0,25 [-0,60; 0,10]	0,1650
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,7141</b>
Ja	23/38 (60,5)	16/30 (53,3)	1,13 [0,74; 1,73]	1,34 [0,51; 3,53]	0,07 [-0,16; 0,31]	0,5567

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Nein	11/13 (84,6)	10/15 (66,7)	1,27 [0,83; 1,94]	2,75 [0,43; 17,49]	0,18 [-0,13; 0,49]	0,2731
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,2422</b>			
Ja	27/38 (71,0)	17/31 (54,8)	1,30 [0,89; 1,89]	2,02 [0,75; 5,47]	0,16 [-0,06; 0,39]	0,1798
Nein	7/13 (53,9)	9/14 (64,3)	0,84 [0,44; 1,58]	0,65 [0,14; 3,04]	-0,10 [-0,47; 0,26]	0,5856
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus a: ITT-Population Quelle: Zusatzanalysen [2]						

#### 4.1.1.1.3 Kombiniertes renaler Endpunkt

Tabelle 4-7: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR ( $\leq 15\%$  Reduktion) und  $\geq 50\%$  Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (<math>\leq 15\%</math> Reduktion) und <math>\geq 50\%</math> Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline</b>						
<b>Alter</b>	<b>Interaktionstest: p=0,7489</b>					
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	11/21 (52,4)	1/17 (5,9)	8,90 [1,27; 62,26]	17,60 [1,96; 157,89]	0,46 [0,22; 0,71]	0,0275
Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre)	15/30 (50,0)	1/28 (3,6)	14,00 [1,98; 99,15]	27,00 [3,24; 225,02]	0,46 [0,27; 0,66]	0,0082
<b>Geschlecht</b>	<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>					
Männlich	11/22 (50,0)	2/19 (10,5)	4,75 [1,20; 18,80]	8,50 [1,57; 45,92]	0,39 [0,14; 0,65]	0,0265
Weiblich	15/29 (51,7)	0/26 (0,0)	364400000000,00 [364400000000,00; 364400000000,00]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>Ethnizität</b>	<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>					
Kaukasier	19/36 (52,8)	2/34 (5,9)	8,97 [2,26; 35,65]	17,88 [3,72; 86,05]	0,47 [0,29; 0,65]	0,0018
Nicht-Kaukasier	7/15 (46,7)	0/11 (0,0)	328800000000,00 [328800000000,00; 328800000000,00]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>Geographische Region</b>	<b>Interaktionstest: p=0,4133</b>					
USA	7/13 (53,9)	1/10 (10,0)	5,38 [0,78; 36,96]	10,50 [1,02; 108,58]	0,44 [0,11; 0,77]	0,0867
Rest der Welt	19/38 (50,0)	1/35 (2,9)	17,50 [2,47; 123,96]	34,00 [4,21; 274,27]	0,47 [0,30; 0,64]	0,0042
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>	<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>					
<3000 mg/g	16/34 (47,1)	2/35 (5,7)	8,24 [2,05; 33,13]	14,67 [3,03; 71,07]	0,41 [0,23; 0,60]	0,0030
$\geq 3000$ mg/g	10/17 (58,8)	0/10 (0,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>eGFR zu Baseline</b>	<b>Interaktionstest: p=0,5632</b>					
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	9/18 (50,0)	1/14 (7,1)	7,00 [1,00; 48,92]	13,00 [1,39; 121,37]	0,43 [0,16; 0,70]	0,0498
$\geq 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	17/33 (51,5)	1/31 (3,2)	15,97 [2,26; 112,95]	31,87 [3,88; 261,88]	0,48 [0,30; 0,66]	0,0055
<b>Baseline C3-Konzentration</b>	<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>					

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Niedrig	20/32 (62,5)	0/36 (0,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
Normal	6/19 (31,6)	2/9 (22,2)	1,42 [0,35; 5,71]	1,62 [0,26; 10,22]	0,09 [-0,25; 0,44]	0,6202
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,6634</b>			
Ja	19/38 (50,0)	1/30 (3,3)	15,00 [2,13; 105,75]	29,00 [3,58; 235,03]	0,47 [0,30; 0,64]	0,0066
Nein	7/13 (53,9)	1/15 (6,7)	8,08 [1,14; 57,30]	16,33 [1,63; 163,43]	0,47 [0,17; 0,77]	0,0366
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,4288</b>			
Ja	21/38 (55,3)	1/31 (3,2)	17,13 [2,44; 120,32]	37,06 [4,57; 300,35]	0,52 [0,35; 0,69]	0,0043
Nein	5/13 (38,5)	1/14 (7,1)	5,38 [0,72; 40,18]	8,12 [0,80; 82,73]	0,31 [0,02; 0,61]	0,1007
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus a: ITT-Population b: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. c: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [2]						

#### 4.1.1.2 Krankheitsaktivität basierend auf systemischen und lokalen Inflammationsmarkern

##### 4.1.1.2.1 Intensität der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie

###### 4.1.1.2.1.1 Abnahme der C3c-Färbung

Tabelle 4-8: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit einer Abnahme der C3c-Färbung um mindestens 2 Größenordnungen in Woche 26 gegenüber Baseline</b>						
<b>Geschlecht</b>		<b>Interaktionstest: p=0,5287</b>				
Männlich	12/14 (85,7)	1/12 (8,3)	10,29 [1,56; 67,99]	66,00 [5,23; 833,49]	0,77 [0,53; 1,01]	0,0156
Weiblich	10/16 (62,5)	2/16 (12,5)	5,00 [1,30; 19,30]	11,67 [1,94; 70,18]	0,50 [0,21; 0,79]	0,0195
<b>Ethnizität</b>		<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>				
Kaukasier	19/22 (86,4)	3/22 (13,6)	6,33 [2,18; 18,37]	40,11 [7,17; 224,45]	0,73 [0,52; 0,93]	0,0007
Nicht-Kaukasier	3/8 (37,5)	0/6 (0,0)	264300000000,00 [264300000000,00; 264300000000,00]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>Geographische Region</b>		<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>				
USA	5/6 (83,3)	0/5 (0,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
Rest der Welt	17/24 (70,8)	3/23 (13,0)	5,43 [1,83; 16,09]	16,19 [3,62; 72,50]	0,58 [0,35; 0,81]	0,0023
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>		<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>				
<3000 mg/g	13/19 (68,4)	3/22 (13,6)	5,02 [1,68; 15,00]	13,72 [2,90; 64,98]	0,55 [0,29; 0,80]	0,0039
≥3000 mg/g	9/11 (81,8)	0/6 (0,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>eGFR zu Baseline</b>		<b>Interaktionstest: p=0,4757</b>				
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	14/15 (93,3)	1/11 (9,1)	10,27 [1,58; 66,86]	139,97 [7,79; 2513,54]	0,84 [0,63; 1,05]	0,0148
≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	8/15 (53,3)	2/17 (11,8)	4,53 [1,13; 18,11]	8,57 [1,43; 51,36]	0,42 [0,12; 0,71]	0,0325
<b>Baseline C3-Konzentration</b>		<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>				
Niedrig	8/14 (57,1)	3/20 (15,0)	3,81 [1,22; 11,88]	7,56 [1,49; 38,21]	0,42 [0,12; 0,72]	0,0212

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Normal	14/16 (87,5)	0/8 (0,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,4981</b>			
Ja	16/23 (69,6)	1/16 (6,2)	11,13 [1,64; 75,68]	34,27 [3,76; 312,51]	0,63 [0,41; 0,86]	0,0137
Nein	6/7 (85,7)	2/12 (16,7)	5,14 [1,40; 18,89]	30,00 [2,22; 405,98]	0,69 [0,36; 1,02]	0,0136
<p>ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Der Endpunkt wurde nur in erwachsenen Patienten erhoben, die bei Baseline eine Biopsie hatten. Daher werden die Subgruppen "Alter" und "Renale Biopsie zu Baseline" nicht dargestellt.</p> <p>a: ITT-Population</p> <p>b: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit.</p> <p>c: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [2]</p>						

#### 4.1.1.2.1.2 Ohne C3c-Färbung

Tabelle 4-9: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Anteil an Patienten ohne C3c-Färbung in Woche 26* aus RCT-Part der Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Anteil an Patienten ohne C3c-Färbung in Woche 26</b>						
<b>Geschlecht</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,9232</b></span>						
Weiblich	9/16 (56,2)	1/16 (6,2)	9,00 [1,29; 63,02]	19,28 [2,03; 183,38]	0,50 [0,23; 0,77]	0,0269
Männlich	12/14 (85,7)	1/12 (8,3)	10,29 [1,56; 67,99]	66,00 [5,23; 833,49]	0,77 [0,53; 1,01]	0,0156
<b>Ethnizität</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b></span>						
Kaukasier	18/22 (81,8)	2/22 (9,1)	9,00 [2,37; 34,23]	45,00 [7,34; 275,76]	0,73 [0,53; 0,93]	0,0013
Nicht-Kaukasier	3/8 (37,5)	0/6 (0,0)	264300000000,00 [264300000000,00; 264300000000,00]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>Geographische Region</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b></span>						
USA	5/6 (83,3)	0/5 (0,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
Rest der Welt	16/24 (66,7)	2/23 (8,7)	7,67 [1,98; 29,70]	21,00 [3,91; 112,73]	0,58 [0,36; 0,80]	0,0032
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b></span>						
<3000 mg/g	12/19 (63,2)	2/22 (9,1)	6,95 [1,77; 27,21]	17,14 [3,05; 96,38]	0,54 [0,29; 0,79]	0,0054
>=3000 mg/g	9/11 (81,8)	0/6 (0,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>eGFR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,8530</b></span>						
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	14/15 (93,3)	1/11 (9,1)	10,27 [1,58; 66,86]	139,97 [7,79; 2513,54]	0,84 [0,63; 1,05]	0,0148
>=60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	7/15 (46,7)	1/17 (5,9)	7,93 [1,10; 57,28]	14,00 [1,46; 134,24]	0,41 [0,13; 0,68]	0,0400
<b>Baseline C3-Konzentration</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b></span>						
Niedrig	7/14 (50,0)	2/20 (10,0)	5,00 [1,21; 20,59]	9,00 [1,49; 54,32]	0,40 [0,11; 0,69]	0,0258
Normal	14/16 (87,5)	0/8 (0,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,9917</b>			
Nein	6/7 (85,7)	1/12 (8,3)	10,29 [1,54; 68,82]	66,00 [3,47; 1254,53]	0,77 [0,47; 1,08]	0,0162
Ja	15/23 (65,2)	1/16 (6,2)	10,43 [1,53; 71,25]	28,12 [3,12; 253,34]	0,59 [0,36; 0,82]	0,0167
<p>ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; uPCR: Verhältnis Protein-zu-Kreatinin im Urin; vs.: versus</p> <p>a: ITT-Population, nur erwachsene Patienten</p> <p>b: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit.</p> <p>c: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [2]</p>						

#### 4.1.1.2.2 Serum-C3-Konzentration

Tabelle 4-10: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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-Part der Studie VALIANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit einer Serum-C3-Konzentration unterhalb der LLN zu Baseline, die Werte oberhalb der LLN zu Woche 26 erreichen</b>						
<b>Alter</b>		<b>Interaktionstest: p=0,8468</b>				
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	16/18 (88,9)	1/16 (6,2)	14,22 [2,12; 95,54]	120,00 [9,83; 1464,35]	0,83 [0,64; 1,01]	0,0063
Erwachsene (≥18 Jahre)	13/14 (92,9)	1/20 (5,0)	18,57 [2,73; 126,15]	247,00 [14,14; 4313,74]	0,88 [0,71; 1,04]	0,0028
<b>Geschlecht</b>		<b>Interaktionstest: p=NA<sup>e</sup></b>				
Weiblich	18/21 (85,7)	2/20 (10,0)	8,57 [2,28; 32,29]	54,00 [8,04; 362,75]	0,76 [0,56; 0,96]	0,0015
Männlich	11/11 (100,0)	0/16 (0,0)	NA	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>	NA
<b>Ethnizität</b>		<b>Interaktionstest: p=NA<sup>e</sup></b>				
Kaukasier	22/23 (95,7)	2/26 (7,7)	12,43 [3,27; 47,22]	264,00 [22,35; 3118,55]	0,88 [0,75; 1,01]	0,0002
Nicht-Kaukasier	7/9 (77,8)	0/10 (0,0)	NA	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA
<b>Geographische Region</b>		<b>Interaktionstest: p=NA<sup>e</sup></b>				
USA	10/10 (100,0)	0/6 (0,0)	NA	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>	NA
Rest der Welt	19/22 (86,4)	2/30 (6,7)	12,95 [3,36; 49,93]	88,65 [13,51; 581,88]	0,80 [0,63; 0,97]	0,0002
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>		<b>Interaktionstest: p=NA<sup>e</sup></b>				
<3000 mg/g	19/21 (90,5)	2/28 (7,1)	12,67 [3,31; 48,50]	123,48 [15,94; 956,55]	0,83 [0,68; 0,99]	0,0002
≥3000 mg/g	10/11 (90,9)	0/8 (0,0)	NA	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA
<b>eGFR zu Baseline</b>		<b>Interaktionstest: p=1,0000<sup>b</sup></b>				
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	7/7 (100,0)	0/10 (0,0)	NA	NA <sup>e</sup>	NA <sup>e</sup>	NA
≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	22/25 (88,0)	2/26 (7,7)	11,44 [3,00; 43,66]	87,99 [13,42; 576,86]	0,80 [0,64; 0,97]	0,0004

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=NA<sup>e</sup></b>			
Nein	7/7 (100,0)	1/12 (8,3)	NA	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA
Ja	22/25 (88,0)	1/24 (4,2)	21,12 [3,08; 144,66]	168,67 [16,29; 1746,45]	0,84 [0,69; 0,99]	0,0019
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,6147</b>			
Ja	19/20 (95,0)	1/23 (4,3)	21,85 [3,20; 148,97]	418,00 [24,45; 7146,91]	0,91 [0,78; 1,03]	0,0016
Nein	10/12 (83,3)	1/13 (7,7)	10,83 [1,62; 72,43]	60,00 [4,72; 762,91]	0,76 [0,50; 1,01]	0,0140
<p>ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Der Endpunkt wurde nur in Patienten mit niedrigen C3-Werten im Serum zu Baseline erhoben. Daher wird die Subgruppen "Baseline C3-Konzentration" nicht dargestellt.</p> <p>a: ITT-Population  b: Konvergenz ist fraglich.  c: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit.  d: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert.  e: Vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [2]</p>						

#### 4.1.1.3 FACIT-Fatigue-Fragebogen

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

Nur 8 Ereignisse unter den **Patienten mit C3G**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

Tabelle 4-11: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit  $\geq 7,8$  Punkte Verschlechterung (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	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit <math>\geq 7,8</math> Punkte Verschlechterung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline</b>						
<b>Ethnizität</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,2884</b></span>						
Kaukasier	6/36 (16,7)	6/34 (17,6)	0,94 [0,34; 2,65]	0,93 [0,27; 3,24]	-0,01 [-0,19; 0,17]	0,9134
Nicht-Kaukasier	1/15 (6,7)	0/11 (0,0)	127700000000,00 [127700000000,00; 127700000000,00]	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	NA
<b>Geographische Region</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,6855</b></span>						
USA	2/13 (15,4)	1/10 (10,0)	1,54 [0,16; 14,66]	1,64 [0,13; 21,10]	0,05 [-0,22; 0,32]	0,7080
Rest der Welt	5/38 (13,2)	5/35 (14,3)	0,92 [0,29; 2,91]	0,91 [0,24; 3,45]	-0,01 [-0,17; 0,15]	0,8887
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,1577</b></span>						
<3000 mg/g	5/34 (14,7)	6/35 (17,1)	0,86 [0,29; 2,55]	0,83 [0,23; 3,04]	-0,02 [-0,20; 0,15]	0,7826
$\geq 3000$ mg/g	2/17 (11,8)	0/10 (0,0)	225400000000,00 [225400000000,00; 225400000000,00]	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	NA
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,2520</b></span>						
Ja	7/38 (18,4)	5/30 (16,7)	1,11 [0,39; 3,14]	1,13 [0,32; 3,99]	0,02 [-0,16; 0,20]	0,8508
Nein	0/13 (0,0)	1/15 (6,7)	0,00 [0,00; NA]	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	0,9999
FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus						

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
a: ITT-Population b: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [2]						

Tabelle 4-12: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens gegenüber Baseline</b>							
<b>Alter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,4171</b></span>							
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	21	1,13 (2,18)	17	-1,72 (2,26)	2,85 [-3,36; 9,07]	0,3679	0,29 [-0,36; 0,93]
Erwachsene (≥18 Jahre)	30	0,29 (1,78)	28	1,35 (1,91)	-1,07 [-6,24; 4,11]	0,6864	-0,10 [-0,62; 0,41]
<b>Geschlecht</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,7550</b></span>							
Weiblich	29	1,33 (1,86)	26	0,70 (1,89)	0,63 [-4,65; 5,92]	0,8139	0,06 [-0,47; 0,59]
Männlich	22	-0,49 (2,01)	19	-0,26 (2,28)	-0,24 [-6,18; 5,70]	0,9370	-0,02 [-0,64; 0,59]
<b>Ethnizität</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,4509</b></span>							
Kaukasier	36	0,65 (1,58)	34	-0,60 (1,67)	1,25 [-3,17; 5,68]	0,5780	0,13 [-0,34; 0,60]
Nicht-Kaukasier	15	1,07 (2,65)	11	2,01 (2,83)	-0,94 [-8,82; 6,94]	0,8157	-0,09 [-0,87; 0,69]
<b>Geographische Region</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,3368</b></span>							
USA	13	0,46 (3,28)	10	3,97 (3,62)	-3,51 [-13,40; 6,39]	0,4869	-0,28 [-1,11; 0,55]
Rest der Welt	38	0,27 (1,47)	35	-0,43 (1,48)	0,70 [-3,41; 4,80]	0,7392	0,08 [-0,38; 0,54]
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,4814</b></span>							
<3000 mg/g	34	0,09 (1,57)	35	-0,44 (1,53)	0,52 [-3,64; 4,69]	0,8052	0,06 [-0,41; 0,53]
≥3000 mg/g	17	1,86 (2,73)	10	2,18 (3,70)	-0,32 [-9,52; 8,89]	0,9460	-0,03 [-0,81; 0,75]

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>eGFR zu Baseline</b>				<b>Interaktionstest: p=0,7466</b>			
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	18	0,76 (2,35)	14	0,27 (2,89)	0,50 [-6,77; 7,76]	0,8935	0,05 [-0,65; 0,75]
≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	33	0,44 (1,69)	31	0,30 (1,64)	0,14 [-4,55; 4,83]	0,9531	0,01 [-0,48; 0,50]
<b>Baseline C3-Konzentration</b>				<b>Interaktionstest: p=0,6830</b>			
Niedrig	32	1,72 (1,69)	36	-0,15 (1,60)	1,87 [-2,64; 6,39]	0,4162	0,20 [-0,28; 0,67]
Normal	19	-1,27 (2,41)	9	1,71 (3,37)	-2,98 [-11,58; 5,62]	0,4961	-0,27 [-1,06; 0,53]
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>				<b>Interaktionstest: p=0,6715</b>			
Nein	13	3,47 (2,72)	15	1,43 (2,33)	2,04 [-5,07; 9,15]	0,5728	0,21 [-0,54; 0,95]
Ja	38	-0,21 (1,56)	30	-0,59 (1,83)	0,38 [-4,36; 5,12]	0,8755	0,04 [-0,44; 0,52]
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>				<b>Interaktionstest: p=0,7629</b>			
Ja	38	0,93 (1,64)	31	0,55 (1,84)	0,39 [-4,49; 5,26]	0,8763	0,04 [-0,44; 0,51]
Nein	13	-0,15 (2,62)	14	-0,68 (2,28)	0,53 [-6,30; 7,36]	0,8789	0,06 [-0,70; 0,81]
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measures; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p> <p>a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels ANCOVA-Modell auf Basis der Daten mit MI geschätzt.</p> <p>b: Hedge's g</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [2]</p>							

#### 4.1.1.4 Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)

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:

Keine Subgruppe mit mindestens 10 Ereignissen bei den **Patienten mit C3G**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

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:

Nur 9 Ereignisse unter den **Patienten mit C3G**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

Tabelle 4-13: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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**

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Veränderung der WPAI-Fragebogen Frage 6 von Baseline zu Woche 26</b>							
<b>Alter</b>				<b>Interaktionstest: p=0,6748</b>			
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	12	-0,14 (0,33)	11	-0,40 (0,35)	0,26 [-0,79; 1,31]	0,6109	0,21 [-0,61; 1,03]
Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre)	19	0,01 (0,56)	18	0,77 (0,57)	-0,77 [-2,41; 0,88]	0,3507	-0,30 [-0,95; 0,34]
<b>Geschlecht</b>				<b>Interaktionstest: p=0,3216</b>			
Männlich	13	-0,83 (0,63)	12	0,32 (0,66)	-1,15 [-3,11; 0,80]	0,2333	-0,48 [-1,27; 0,32]
Weiblich	18	0,48 (0,44)	17	0,38 (0,46)	0,10 [-1,23; 1,43]	0,8798	0,05 [-0,61; 0,71]
<b>Ethnizität</b>				<b>Interaktionstest: p=0,6525</b>			
Kaukasier	23	-0,06 (0,46)	22	0,61 (0,47)	-0,67 [-2,03; 0,68]	0,3216	-0,29 [-0,88; 0,29]
Nicht-Kaukasier	8	0,11 (0,47)	7	-0,70 (0,51)	0,81 [-0,78; 2,40]	0,2864	0,55 [-0,49; 1,58]
<b>Geographische Region</b>				<b>Interaktionstest: p=0,3596</b>			

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
USA	8	0,27 (0,72)	5	-0,83 (0,92)	1,10 [-1,63; 3,83]	0,3795	0,49 [-0,64; 1,63]
Rest der Welt	23	-0,18 (0,43)	24	0,59 (0,42)	-0,77 [-2,01; 0,46]	0,2112	-0,36 [-0,94; 0,21]
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,1650</b>		
<3000 mg/g	22	-0,35 (0,43)	24	0,58 (0,41)	-0,93 [-2,14; 0,28]	0,1274	-0,45 [-1,04; 0,13]
≥3000 mg/g	9	0,63 (0,68)	5	-0,74 (0,93)	1,37 [-1,30; 4,05]	0,2756	0,61 [-0,51; 1,72]
<b>eGFR zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,4083</b>		
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	10	-0,22 (0,63)	8	-0,85 (0,70)	0,63 [-1,41; 2,67]	0,5165	0,30 [-0,63; 1,24]
≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	21	-0,10 (0,46)	21	0,91 (0,46)	-1,02 [-2,38; 0,35]	0,1401	-0,46 [-1,07; 0,16]
<b>Baseline C3-Konzentration</b>					<b>Interaktionstest: p=0,5331</b>		
Niedrig	21	-0,25 (0,46)	23	0,58 (0,44)	-0,83 [-2,12; 0,46]	0,1986	-0,39 [-0,98; 0,21]
Normal	10	0,31 (0,66)	6	-0,51 (0,87)	0,81 [-1,72; 3,34]	0,4938	0,35 [-0,67; 1,36]
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,8249</b>		
Ja	25	-0,20 (0,42)	19	0,31 (0,48)	-0,51 [-1,84; 0,81]	0,4382	-0,23 [-0,83; 0,36]
Nein	6	-0,10 (0,88)	10	0,76 (0,67)	-0,86 [-3,39; 1,68]	0,4754	-0,36 [-1,38; 0,66]
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,1310</b>		
Ja	23	-0,02 (0,48)	19	0,77 (0,53)	-0,79 [-2,26; 0,68]	0,2828	-0,33 [-0,94; 0,28]
Nein	8	-0,11 (0,33)	10	-0,51 (0,30)	0,41 [-0,55; 1,37]	0,3803	0,41 [-0,53; 1,35]

<b>Endpunkt</b>	<b>Pegcetacoplan</b>		<b>Placebo</b>		<b>Pegcetacoplan vs. Placebo</b>		
<b>Subgruppe</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE)]<sup>a</sup></b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE)<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW Differenz [95%-KI]<sup>a</sup></b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>SMD [95%-KI]<sup>b</sup></b>
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); NA: nicht abschätzbar; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p> <p>a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels ANCOVA-Modell auf Basis der beobachteten Daten geschätzt.</p> <p>b: Hedge's g</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [2]</p>							

#### 4.1.1.5 EQ-5D VAS

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

Nur 7 Ereignisse unter den **Patienten mit C3G**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

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

Nur 6 Ereignisse unter den **Patienten mit C3G**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

Tabelle 4-14: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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**

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<i>Veränderung des EQ-5D VAS-Scores von Baseline zu Woche 26</i>							
<b>Alter</b>				<b>Interaktionstest: p=0,5461</b>			
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	11	8,74 (4,14)	12	0,99 (3,95)	7,75 [-4,69; 20,19]	0,2072	0,53 [-0,31; 1,36]
Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre)	19	-0,22 (2,54)	15	-0,45 (2,86)	0,23 [-7,63; 8,09]	0,9525	0,02 [-0,66; 0,70]
<b>Geschlecht</b>				<b>Interaktionstest: p=0,7419</b>			
Männlich	14	-0,34 (3,06)	13	1,90 (3,18)	-2,24 [-11,77; 7,29]	0,6311	-0,18 [-0,94; 0,57]
Weiblich	16	5,46 (3,06)	14	-0,74 (3,28)	6,20 [-3,17; 15,57]	0,1854	0,48 [-0,24; 1,21]
<b>Ethnizität</b>				<b>Interaktionstest: p=0,8949</b>			
Kaukasier	22	3,85 (2,78)	21	0,34 (2,85)	3,51 [-4,66; 11,68]	0,3901	0,26 [-0,34; 0,86]
Nicht-Kaukasier	8	0,94 (3,74)	6	-0,42 (4,38)	1,36 [-12,07; 14,80]	0,8258	0,11 [-0,95; 1,17]

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Geographische Region</b>					<b>Interaktionstest: p=0,8196</b>		
USA	7	2,61 (4,21)	4	-4,81 (6,51)	7,42 [-15,83; 30,67]	0,4644	0,45 [-0,80; 1,69]
Rest der Welt	23	3,25 (2,72)	23	1,01 (2,72)	2,23 [-5,67; 10,13]	0,5716	0,17 [-0,41; 0,74]
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,7425</b>		
<3000 mg/g	22	3,02 (2,63)	23	0,85 (2,57)	2,17 [-5,43; 9,77]	0,5675	0,17 [-0,42; 0,75]
≥3000 mg/g	8	3,77 (5,38)	4	-4,78 (8,06)	8,55 [-16,06; 33,15]	0,4385	0,46 [-0,75; 1,68]
<b>eGFR zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,2587</b>		
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	11	4,54 (4,74)	8	-3,12 (5,56)	7,67 [-8,05; 23,38]	0,3130	0,46 [-0,46; 1,39]
≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	19	2,54 (2,28)	19	1,25 (2,28)	1,29 [-5,48; 8,05]	0,7012	0,12 [-0,51; 0,76]
<b>Baseline C3-Konzentration</b>					<b>Interaktionstest: p=0,1435</b>		
Niedrig	19	6,49 (2,70)	23	-0,45 (2,45)	6,95 [-0,50; 14,39]	0,0666	0,57 [-0,04; 1,19]
Normal	11	-2,97 (2,69)	4	4,16 (4,62)	-7,12 [-19,35; 5,11]	0,2238	-0,71 [-1,89; 0,46]
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,7902</b>		
Ja	24	2,90 (2,57)	17	1,55 (3,10)	1,35 [-7,17; 9,86]	0,7501	0,10 [-0,52; 0,72]
Nein	6	4,16 (5,50)	10	-2,39 (4,20)	6,55 [-8,89; 21,99]	0,3733	0,45 [-0,57; 1,48]
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,0466</b>		
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]

<b>Endpunkt</b>	<b>Pegcetacoplan</b>		<b>Placebo</b>		<b>Pegcetacoplan vs. Placebo</b>		
<b>Subgruppe</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE)]<sup>a</sup></b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE)<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW Differenz [95%-KI]<sup>a</sup></b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>SMD [95%-KI]<sup>b</sup></b>
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]
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); EQ-5D VAS: EQ-5D Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); NA: nicht abschätzbar; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p> <p>a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels ANCOVA-Modell auf Basis der beobachteten Daten geschätzt.</p> <p>b: Hedge's g</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [2]</p>							

#### 4.1.1.6 PGIC

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

Wenig als 10 Ereignisse unter den **Patienten mit C3G**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

Tabelle 4-15: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit  $\geq 1,05$  Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit <math>\geq 1,05</math> Punkte Verbesserung (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des PGIC-Fragebogens in Woche 26 gegenüber Baseline (sehr stark verbessert, stark verbessert, minimal verbessert)</i>						
<b>Alter</b>						<b>Interaktionstest: p=0,1730</b>
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	8/14 (57,1)	6/13 (46,1)	1,24 [0,59; 2,60]	1,56 [0,34; 7,11]	0,11 [-0,27; 0,48]	0,5726
Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre)	16/21 (76,2)	5/17 (29,4)	2,59 [1,19; 5,62]	7,68 [1,81; 32,68]	0,47 [0,18; 0,75]	0,0160
<b>Geschlecht</b>						<b>Interaktionstest: p=0,9949</b>
Männlich	8/14 (57,1)	4/13 (30,8)	1,86 [0,73; 4,72]	3,00 [0,62; 14,61]	0,26 [-0,10; 0,62]	0,1935
Weiblich	16/21 (76,2)	7/17 (41,2)	1,85 [1,00; 3,43]	4,57 [1,13; 18,41]	0,35 [0,05; 0,65]	0,0504
<b>Ethnizität</b>						<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>
Kaukasier	15/26 (57,7)	9/23 (39,1)	1,47 [0,80; 2,70]	2,12 [0,68; 6,65]	0,19 [-0,09; 0,46]	0,2098
Nicht-Kaukasier	9/9 (100,0)	2/7 (28,6)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>Geographische Region</b>						<b>Interaktionstest: p=1,0000</b>
USA	8/9 (88,9)	2/4 (50,0)	1,78 [0,65; 4,87]	8,00 [0,46; 139,27]	0,39 [-0,14; 0,92]	0,2627
Rest der Welt	16/26 (61,5)	9/26 (34,6)	1,78 [0,97; 3,27]	3,02 [0,98; 9,36]	0,27 [0,01; 0,53]	0,0643
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,8337</b>
<3000 mg/g	18/26 (69,2)	9/25 (36,0)	1,92 [1,07; 3,44]	4,00 [1,25; 12,84]	0,33 [0,07; 0,59]	0,0277
$\geq 3000$ mg/g	6/9 (66,7)	2/5 (40,0)	1,67 [0,52; 5,36]	3,00 [0,31; 28,84]	0,27 [-0,26; 0,80]	0,3916
<b>eGFR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,1293</b>
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	6/10 (60,0)	1/9 (11,1)	5,40 [0,79; 36,68]	12,00 [1,05; 136,79]	0,49 [0,12; 0,86]	0,0845
$\geq 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	18/25 (72,0)	10/21 (47,6)	1,51 [0,91; 2,52]	2,83 [0,83; 9,61]	0,24 [-0,03; 0,52]	0,1127

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Baseline C3-Konzentration</b>			<b>Interaktionstest: p=0,4977</b>			
Niedrig	17/24 (70,8)	10/25 (40,0)	1,77 [1,03; 3,05]	3,64 [1,11; 11,97]	0,31 [0,04; 0,57]	0,0397
Normal	7/11 (63,6)	1/5 (20,0)	3,18 [0,52; 19,42]	7,00 [0,57; 86,32]	0,44 [-0,02; 0,89]	0,2098
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,9097</b>			
Ja	19/28 (67,9)	7/19 (36,8)	1,84 [0,97; 3,50]	3,62 [1,06; 12,30]	0,31 [0,03; 0,59]	0,0621
Nein	5/7 (71,4)	4/11 (36,4)	1,96 [0,79; 4,89]	4,37 [0,56; 33,95]	0,35 [-0,09; 0,79]	0,1465
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,2631</b>			
Ja	19/26 (73,1)	6/19 (31,6)	2,31 [1,15; 4,67]	5,88 [1,60; 21,55]	0,41 [0,15; 0,68]	0,0191
Nein	5/9 (55,6)	5/11 (45,5)	1,22 [0,51; 2,92]	1,50 [0,26; 8,82]	0,10 [-0,34; 0,54]	0,6520
<p>ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>a: ITT-Population  b: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit.  c: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert.  Quelle: Zusatzanalysen [2]</p>						

#### 4.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-16: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung des KDQOL-Fragebogens von Baseline zu Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Veränderung des KDQOL-Fragebogens von Baseline zu Woche 26</b>							
<b>Alter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,8629</b></span>							
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	21	-1,58 (2,88)	17	-2,66 (3,22)	1,07 [-7,71; 9,86]	0,8105	0,08 [-0,56; 0,72]
Erwachsene (≥18 Jahre)	30	-1,49 (2,34)	28	-1,32 (2,52)	-0,17 [-6,91; 6,56]	0,9601	-0,01 [-0,53; 0,50]
<b>Geschlecht</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,9187</b></span>							
Männlich	22	-1,10 (2,95)	19	-2,48 (3,52)	1,38 [-8,00; 10,76]	0,7724	0,09 [-0,53; 0,70]
Weiblich	29	-1,64 (2,31)	26	-1,58 (2,36)	-0,06 [-6,53; 6,41]	0,9853	-0,00 [-0,53; 0,52]
<b>Ethnizität</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,9787</b></span>							
Kaukasier	36	-0,42 (2,00)	34	-1,94 (2,26)	1,52 [-4,41; 7,46]	0,6149	0,12 [-0,35; 0,59]
Nicht-Kaukasier	15	-3,84 (3,51)	11	-1,91 (4,12)	-1,94 [-12,71; 8,83]	0,7243	-0,14 [-0,91; 0,64]
<b>Geographische Region</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,2936</b></span>							
USA	13	-3,62 (4,24)	10	3,70 (5,24)	-7,31 [-21,19; 6,56]	0,3016	-0,42 [-1,25; 0,41]
Rest der Welt	38	-1,34 (1,90)	35	-2,83 (1,99)	1,49 [-3,93; 6,90]	0,5897	0,13 [-0,33; 0,58]
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,2749</b></span>							
<3000 mg/g	34	-1,80 (1,96)	35	-3,21 (2,12)	1,41 [-4,23; 7,05]	0,6240	0,12 [-0,36; 0,59]

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
≥3000 mg/g	17	-0,44 (3,54)	10	2,11 (4,52)	-2,55 [-14,11; 9,01]	0,6651	-0,17 [-0,95; 0,62]
<b>eGFR zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,8684</b>		
<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	18	-1,14 (3,29)	14	-1,30 (4,02)	0,16 [-9,79; 10,11]	0,9751	0,01 [-0,69; 0,71]
≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	33	-1,73 (2,05)	31	-2,07 (2,11)	0,34 [-5,46; 6,14]	0,9085	0,03 [-0,46; 0,52]
<b>Baseline C3-Konzentration</b>					<b>Interaktionstest: p=0,9746</b>		
Niedrig	32	-1,79 (2,16)	36	-2,25 (2,26)	0,46 [-5,66; 6,57]	0,8836	0,04 [-0,44; 0,51]
Normal	19	-0,74 (3,15)	9	-0,84 (3,82)	0,10 [-9,92; 10,11]	0,9850	0,01 [-0,79; 0,80]
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,5619</b>		
Ja	38	-2,23 (1,95)	30	-3,24 (2,46)	1,01 [-5,22; 7,25]	0,7497	0,08 [-0,40; 0,56]
Nein	13	1,87 (3,88)	15	-0,15 (3,32)	2,01 [-8,20; 12,23]	0,6990	0,14 [-0,60; 0,89]
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,8426</b>		
Ja	38	-0,51 (2,14)	31	-1,83 (2,44)	1,32 [-5,09; 7,73]	0,6869	0,10 [-0,38; 0,57]
Nein	13	-3,63 (3,44)	14	-2,61 (3,26)	-1,02 [-10,60; 8,55]	0,8343	-0,08 [-0,83; 0,68]
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ITT: Intention to treat; KDQOL: Lebensqualität bei Nierenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measures; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p> <p>a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels ANCOVA-Modell auf Basis der Daten mit MI geschätzt.</p> <p>b: Hedge's g</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [2]</p>							

## 4.1.3 Verträglichkeit

### 4.1.3.1 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-17: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Überblick über die Analysen *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **Patienten mit C3G**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Jegliche UE</b>						
<b>Alter</b> <span style="float: right;">Interaktionstest: p=0,7845</span>						
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	17/21 (81,0)	16/17 (94,1)	0,86 [0,68; 1,09]	0,27 [0,03; 2,64]	-0,13 [-0,33; 0,07]	0,2167
Erwachsene (≥18 Jahre)	25/30 (83,3)	26/28 (92,9)	0,90 [0,74; 1,09]	0,38 [0,07; 2,17]	-0,10 [-0,26; 0,07]	0,2647
<b>Geschlecht</b> <span style="float: right;">Interaktionstest: p=NA<sup>c</sup></span>						
Männlich	19/22 (86,4)	19/19 (100,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
Weiblich	23/29 (79,3)	23/26 (88,5)	0,90 [0,71; 1,13]	0,50 [0,11; 2,24]	-0,09 [-0,28; 0,10]	0,3563
<b>Ethnizität</b> <span style="float: right;">Interaktionstest: p=NA<sup>d</sup></span>						
Kaukasier	28/36 (77,8)	31/34 (91,2)	0,85 [0,70; 1,05]	0,34 [0,08; 1,40]	-0,13 [-0,30; 0,03]	0,1259
Nicht-Kaukasier	14/15 (93,3)	11/11 (100,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>Geographische Region</b> <span style="float: right;">Interaktionstest: p=0,4160</span>						
USA	9/13 (69,2)	9/10 (90,0)	0,77 [0,51; 1,17]	0,25 [0,02; 2,70]	-0,21 [-0,52; 0,10]	0,2177
Rest der Welt	33/38 (86,8)	33/35 (94,3)	0,92 [0,79; 1,07]	0,40 [0,07; 2,21]	-0,07 [-0,21; 0,06]	0,2768
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;">Interaktionstest: p=NA<sup>d</sup></span>						
<3000 mg/g	27/34 (79,4)	32/35 (91,4)	0,87 [0,71; 1,06]	0,36 [0,09; 1,54]	-0,12 [-0,28; 0,04]	0,1651
≥3000 mg/g	15/17 (88,2)	10/10 (100,0)	NA <sup>b</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>b</sup>
<b>eGFR zu Baseline</b> <span style="float: right;">Interaktionstest: p=0,6356<sup>b</sup></span>						
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	15/18 (83,3)	14/14 (100,0)	NA <sup>b</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>b</sup>
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	27/33 (81,8)	28/31 (90,3)	0,91 [0,74; 1,10]	0,48 [0,11; 2,13]	-0,09 [-0,25; 0,08]	0,3273
<b>Baseline C3-Konzentration</b> <span style="float: right;">Interaktionstest: p=0,5834</span>						
Niedrig	26/32 (81,2)	34/36 (94,4)	0,86 [0,72; 1,03]	0,25 [0,05; 1,37]	-0,13 [-0,29; 0,02]	0,1096
Normal	16/19 (84,2)	8/9 (88,9)	0,95 [0,70; 1,28]	0,67 [0,06; 7,48]	-0,05 [-0,31; 0,22]	0,7258

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,4280</b>			
Ja	31/38 (81,6)	29/30 (96,7)	0,84 [0,72; 1,00]	0,15 [0,02; 1,32]	-0,15 [-0,29; -0,01]	0,0439
Nein	11/13 (84,6)	13/15 (86,7)	0,98 [0,72; 1,32]	0,85 [0,10; 7,04]	-0,02 [-0,28; 0,24]	0,8777
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,6510</b>			
Ja	32/38 (84,2)	29/31 (93,5)	0,90 [0,76; 1,06]	0,37 [0,07; 1,97]	-0,09 [-0,24; 0,05]	0,2139
Nein	10/13 (76,9)	13/14 (92,9)	0,83 [0,59; 1,15]	0,26 [0,02; 2,85]	-0,16 [-0,43; 0,11]	0,2654
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. a: Safety-Population b: Konvergenz ist fraglich. c: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. d: Der Mittelwert-Parameter ist für einige Beobachtungen entweder invalide oder an einer Grenze seiner Spannweite. e: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [2]						

**SUE:**

Nur 9 Ereignisse unter den **Patienten mit C3G**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

**Schwere UE:**

Nur 5 Ereignisse unter den **Patienten mit C3G**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

**UE, die zum Therapieabbruch führten:**

Nur 4 Ereignisse unter den **Patienten mit C3G**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

**UE, die zum Tod führten:**

Nur 1 Ereignis unter den **Patienten mit C3G**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

#### 4.1.3.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT

Tabelle 4-18: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
<b>Alter</b>		<b>Interaktionstest: p=0,3207</b>				
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	10/21 (47,6)	12/17 (70,6)	0,67 [0,39; 1,16]	0,38 [0,10; 1,46]	-0,23 [-0,53; 0,07]	0,1557
Erwachsene (≥18 Jahre)	13/30 (43,3)	12/28 (42,9)	1,01 [0,56; 1,83]	1,02 [0,36; 2,88]	0,00 [-0,25; 0,26]	0,9708
<b>Geschlecht</b>		<b>Interaktionstest: p=0,6309</b>				
Männlich	9/22 (40,9)	8/19 (42,1)	0,97 [0,47; 2,01]	0,95 [0,27; 3,31]	-0,01 [-0,31; 0,29]	0,9382
Weiblich	14/29 (48,3)	16/26 (61,5)	0,78 [0,48; 1,27]	0,58 [0,20; 1,71]	-0,13 [-0,39; 0,13]	0,3256
<b>Ethnizität</b>		<b>Interaktionstest: p=0,9892</b>				
Kaukasier	15/36 (41,7)	17/34 (50,0)	0,83 [0,50; 1,39]	0,71 [0,28; 1,84]	-0,08 [-0,32; 0,15]	0,4854
Nicht-Kaukasier	8/15 (53,3)	7/11 (63,6)	0,84 [0,44; 1,61]	0,65 [0,13; 3,21]	-0,10 [-0,48; 0,28]	0,5948
<b>Geographische Region</b>		<b>Interaktionstest: p=0,0856</b>				
USA	4/13 (30,8)	7/10 (70,0)	0,44 [0,18; 1,09]	0,19 [0,03; 1,14]	-0,39 [-0,77; -0,01]	0,0769
Rest der Welt	19/38 (50,0)	17/35 (48,6)	1,03 [0,65; 1,64]	1,06 [0,42; 2,65]	0,01 [-0,22; 0,24]	0,9030
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>		<b>Interaktionstest: p=0,8219</b>				
<3000 mg/g	14/34 (41,2)	18/35 (51,4)	0,80 [0,48; 1,34]	0,66 [0,26; 1,71]	-0,10 [-0,34; 0,13]	0,3973
≥3000 mg/g	9/17 (52,9)	6/10 (60,0)	0,88 [0,45; 1,73]	0,75 [0,15; 3,65]	-0,07 [-0,46; 0,31]	0,7167
<b>eGFR zu Baseline</b>		<b>Interaktionstest: p=0,4873</b>				
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	5/18 (27,8)	6/14 (42,9)	0,65 [0,25; 1,69]	0,51 [0,12; 2,25]	-0,15 [-0,48; 0,18]	0,3758
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	18/33 (54,5)	18/31 (58,1)	0,94 [0,61; 1,45]	0,87 [0,32; 2,33]	-0,04 [-0,28; 0,21]	0,7766
<b>Baseline C3-Konzentration</b>		<b>Interaktionstest: p=0,0387</b>				
Niedrig	18/32 (56,2)	18/36 (50,0)	1,12 [0,72; 1,76]	1,29 [0,49; 3,35]	0,06 [-0,17; 0,30]	0,6058
Normal	5/19 (26,3)	6/9 (66,7)	0,39 [0,16; 0,95]	0,18 [0,03; 1,00]	-0,40 [-0,77; -0,04]	0,0391
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>		<b>Interaktionstest: p=0,5747</b>				
Ja	16/38 (42,1)	16/30 (53,3)	0,79 [0,48; 1,30]	0,64 [0,24; 1,67]	-0,11 [-0,35; 0,13]	0,3551

	<b>Pegcetacoplan</b>	<b>Placebo</b>	<b>Pegcetacoplan vs. Placebo</b>			
<b>Endpunkt</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>OR [95 %-KI]</b>	<b>RD [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Nein	7/13 (53,9)	8/15 (53,3)	1,01 [0,51; 2,01]	1,02 [0,23; 4,53]	0,01 [-0,37; 0,38]	0,9783
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,9709</b>			
Ja	15/38 (39,5)	14/31 (45,2)	0,87 [0,50; 1,52]	0,79 [0,30; 2,07]	-0,06 [-0,29; 0,18]	0,6331
Nein	8/13 (61,5)	10/14 (71,4)	0,86 [0,50; 1,48]	0,64 [0,13; 3,20]	-0,10 [-0,45; 0,26]	0,5904
<b>PT: Fieber</b>						
<b>Geographische Region</b>			<b>Interaktionstest: p=0,4657</b>			
USA	1/13 (7,7)	0/10 (0,0)	147300000000,00 [147300000000,00; 147300000000,00]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
Rest der Welt	8/38 (21,1)	3/35 (8,6)	2,46 [0,71; 8,53]	2,84 [0,69; 11,74]	0,12 [-0,03; 0,28]	0,1572
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,3601</b>			
<3000 mg/g	7/34 (20,6)	3/35 (8,6)	2,40 [0,68; 8,53]	2,77 [0,65; 11,74]	0,12 [-0,04; 0,28]	0,1754
≥3000 mg/g	2/17 (11,8)	0/10 (0,0)	225400000000,00 [225400000000,00; 225400000000,00]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>eGFR zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,4683</b>			
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	1/18 (5,6)	0/14 (0,0)	106400000000,00 [106400000000,00; 106400000000,00]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	8/33 (24,2)	3/31 (9,7)	2,51 [0,73; 8,60]	2,99 [0,71; 12,51]	0,15 [-0,03; 0,33]	0,1444
<b>Baseline C3-Konzentration</b>			<b>Interaktionstest: p=0,5910</b>			
Niedrig	8/32 (25,0)	3/36 (8,3)	3,00 [0,87; 10,35]	3,67 [0,88; 15,28]	0,17 [-0,01; 0,34]	0,0821
Normal	1/19 (5,3)	0/9 (0,0)	100800000000,00 [100800000000,00; 100800000000,00]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
<b>Alter</b>			<b>Interaktionstest: p=0,1589</b>			
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	6/21 (28,6)	8/17 (47,1)	0,61 [0,26; 1,41]	0,45 [0,12; 1,72]	-0,18 [-0,49; 0,12]	0,2463
Erwachsene (≥18 Jahre)	17/30 (56,7)	13/28 (46,4)	1,22 [0,74; 2,02]	1,51 [0,54; 4,25]	0,10 [-0,15; 0,36]	0,4404

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Geschlecht</b>						<b>Interaktionstest: p=0,9785</b>
Männlich	10/22 (45,5)	9/19 (47,4)	0,96 [0,50; 1,85]	0,93 [0,27; 3,17]	-0,02 [-0,33; 0,29]	0,9024
Weiblich	13/29 (44,8)	12/26 (46,1)	0,97 [0,54; 1,73]	0,95 [0,33; 2,74]	-0,01 [-0,28; 0,25]	0,9214
<b>Ethnizität</b>						<b>Interaktionstest: p=0,2717</b>
Kaukasier	15/36 (41,7)	17/34 (50,0)	0,83 [0,50; 1,39]	0,71 [0,28; 1,84]	-0,08 [-0,32; 0,15]	0,4854
Nicht-Kaukasier	8/15 (53,3)	4/11 (36,4)	1,47 [0,59; 3,66]	2,00 [0,41; 9,84]	0,17 [-0,21; 0,55]	0,4114
<b>Geographische Region</b>						<b>Interaktionstest: p=0,3626</b>
USA	1/13 (7,7)	2/10 (20,0)	0,38 [0,04; 3,67]	0,33 [0,03; 4,32]	-0,12 [-0,41; 0,16]	0,4061
Rest der Welt	22/38 (57,9)	19/35 (54,3)	1,07 [0,71; 1,60]	1,16 [0,46; 2,92]	0,04 [-0,19; 0,26]	0,7568
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,9111</b>
<3000 mg/g	16/34 (47,1)	17/35 (48,6)	0,97 [0,59; 1,59]	0,94 [0,37; 2,42]	-0,02 [-0,25; 0,22]	0,9000
≥3000 mg/g	7/17 (41,2)	4/10 (40,0)	1,03 [0,40; 2,66]	1,05 [0,21; 5,16]	0,01 [-0,37; 0,40]	0,9522
<b>eGFR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,5441</b>
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	9/18 (50,0)	6/14 (42,9)	1,17 [0,55; 2,50]	1,33 [0,33; 5,43]	0,07 [-0,28; 0,42]	0,6914
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	14/33 (42,4)	15/31 (48,4)	0,88 [0,51; 1,50]	0,79 [0,29; 2,11]	-0,06 [-0,30; 0,18]	0,6323
<b>Baseline C3-Konzentration</b>						<b>Interaktionstest: p=0,0649</b>
Niedrig	13/32 (40,6)	19/36 (52,8)	0,77 [0,46; 1,30]	0,61 [0,23; 1,60]	-0,12 [-0,36; 0,11]	0,3244
Normal	10/19 (52,6)	2/9 (22,2)	2,37 [0,65; 8,64]	3,89 [0,64; 23,79]	0,30 [-0,05; 0,66]	0,1918
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,3314</b>
Ja	20/38 (52,6)	15/30 (50,0)	1,05 [0,66; 1,68]	1,11 [0,43; 2,90]	0,03 [-0,21; 0,27]	0,8299
Nein	3/13 (23,1)	6/15 (40,0)	0,58 [0,18; 1,86]	0,45 [0,09; 2,35]	-0,17 [-0,51; 0,17]	0,3569
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,2515</b>
Ja	20/38 (52,6)	15/31 (48,4)	1,09 [0,68; 1,74]	1,19 [0,46; 3,06]	0,04 [-0,19; 0,28]	0,7272
Nein	3/13 (23,1)	6/14 (42,9)	0,54 [0,17; 1,72]	0,40 [0,08; 2,12]	-0,20 [-0,54; 0,15]	0,2965
<b>PT: Nasopharyngitis</b>						
<b>Geschlecht</b>						<b>Interaktionstest: p=0,3372</b>
Männlich	5/22 (22,7)	5/19 (26,3)	0,86 [0,29; 2,54]	0,82 [0,20; 3,43]	-0,04 [-0,30; 0,23]	0,7896

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Weiblich	3/29 (10,3)	1/26 (3,8)	2,69 [0,30; 24,28]	2,88 [0,28; 29,61]	0,06 [-0,07; 0,20]	0,3782
<b>Geographische Region</b>			<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>			
USA	0/13 (0,0)	0/10 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Rest der Welt	8/38 (21,1)	6/35 (17,1)	1,23 [0,47; 3,19]	1,29 [0,40; 4,17]	0,04 [-0,14; 0,22]	0,6729
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,3819</b>			
<3000 mg/g	6/34 (17,6)	4/35 (11,4)	1,54 [0,48; 4,99]	1,66 [0,42; 6,50]	0,06 [-0,10; 0,23]	0,4682
≥3000 mg/g	2/17 (11,8)	2/10 (20,0)	0,59 [0,10; 3,55]	0,53 [0,06; 4,53]	-0,08 [-0,37; 0,21]	0,5629
<b>Baseline C3-Konzentration</b>			<b>Interaktionstest: p=0,0602</b>			
Niedrig	4/32 (12,5)	6/36 (16,7)	0,75 [0,23; 2,42]	0,71 [0,18; 2,80]	-0,04 [-0,21; 0,13]	0,6305
Normal	4/19 (21,1)	0/9 (0,0)	148400000000,00 [148400000000,00; 148400000000,00]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,9765</b>			
Ja	7/38 (18,4)	5/30 (16,7)	1,11 [0,39; 3,14]	1,13 [0,32; 3,99]	0,02 [-0,16; 0,20]	0,8508
Nein	1/13 (7,7)	1/15 (6,7)	1,15 [0,08; 16,67]	1,17 [0,07; 20,72]	0,01 [-0,18; 0,20]	0,9164
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
<b>Alter</b>			<b>Interaktionstest: p=0,1513</b>			
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	9/21 (42,9)	4/17 (23,5)	1,82 [0,68; 4,90]	2,44 [0,59; 10,04]	0,19 [-0,10; 0,49]	0,2348
Erwachsene (≥18 Jahre)	7/30 (23,3)	9/28 (32,1)	0,73 [0,31; 1,69]	0,64 [0,20; 2,05]	-0,09 [-0,32; 0,14]	0,4564
<b>Geschlecht</b>			<b>Interaktionstest: p=0,5936</b>			
Männlich	5/22 (22,7)	5/19 (26,3)	0,86 [0,29; 2,54]	0,82 [0,20; 3,43]	-0,04 [-0,30; 0,23]	0,7896
Weiblich	11/29 (37,9)	8/26 (30,8)	1,23 [0,59; 2,59]	1,37 [0,45; 4,22]	0,07 [-0,18; 0,32]	0,5800
<b>Ethnizität</b>			<b>Interaktionstest: p=0,0135</b>			
Kaukasier	7/36 (19,4)	11/34 (32,4)	0,60 [0,26; 1,37]	0,50 [0,17; 1,51]	-0,13 [-0,33; 0,07]	0,2257
Nicht-Kaukasier	9/15 (60,0)	2/11 (18,2)	3,30 [0,88; 12,35]	6,75 [1,06; 42,83]	0,42 [0,08; 0,75]	0,0763
<b>Geographische Region</b>			<b>Interaktionstest: p=0,6636</b>			
USA	2/13 (15,4)	2/10 (20,0)	0,77 [0,13; 4,55]	0,73 [0,08; 6,31]	-0,05 [-0,36; 0,27]	0,7724
Rest der Welt	14/38 (36,8)	11/35 (31,4)	1,17 [0,62; 2,23]	1,27 [0,48; 3,36]	0,05 [-0,16; 0,27]	0,6278

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,9558</b>
<3000 mg/g	12/34 (35,3)	11/35 (31,4)	1,12 [0,58; 2,19]	1,19 [0,44; 3,24]	0,04 [-0,18; 0,26]	0,7337
≥3000 mg/g	4/17 (23,5)	2/10 (20,0)	1,18 [0,26; 5,31]	1,23 [0,18; 8,33]	0,04 [-0,28; 0,35]	0,8326
<b>eGFR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,5783</b>
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	3/18 (16,7)	3/14 (21,4)	0,78 [0,18; 3,28]	0,73 [0,12; 4,35]	-0,05 [-0,32; 0,23]	0,7323
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	13/33 (39,4)	10/31 (32,3)	1,22 [0,63; 2,37]	1,36 [0,49; 3,81]	0,07 [-0,16; 0,31]	0,5546
<b>Baseline C3-Konzentration</b>						<b>Interaktionstest: p=0,3172</b>
Niedrig	12/32 (37,5)	10/36 (27,8)	1,35 [0,68; 2,69]	1,56 [0,56; 4,33]	0,10 [-0,13; 0,32]	0,3947
Normal	4/19 (21,1)	3/9 (33,3)	0,63 [0,18; 2,25]	0,53 [0,09; 3,13]	-0,12 [-0,48; 0,24]	0,4781
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,8837</b>
Ja	13/38 (34,2)	10/30 (33,3)	1,03 [0,52; 2,01]	1,04 [0,38; 2,86]	0,01 [-0,22; 0,24]	0,9395
Nein	3/13 (23,1)	3/15 (20,0)	1,15 [0,28; 4,76]	1,20 [0,20; 7,31]	0,03 [-0,27; 0,34]	0,8432
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,1515</b>
Ja	10/38 (26,3)	10/31 (32,3)	0,82 [0,39; 1,70]	0,75 [0,26; 2,13]	-0,06 [-0,28; 0,16]	0,5882
Nein	6/13 (46,1)	3/14 (21,4)	2,15 [0,67; 6,89]	3,14 [0,59; 16,84]	0,25 [-0,10; 0,59]	0,1957
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
<b>Alter</b>						<b>Interaktionstest: p=0,9770</b>
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	2/21 (9,5)	1/17 (5,9)	1,62 [0,16; 16,37]	1,68 [0,14; 20,33]	0,04 [-0,13; 0,20]	0,6832
Erwachsene (≥18 Jahre)	9/30 (30,0)	5/28 (17,9)	1,68 [0,64; 4,41]	1,97 [0,57; 6,83]	0,12 [-0,10; 0,34]	0,2917
<b>Ethnizität</b>						<b>Interaktionstest: p=0,9017</b>
Kaukasier	7/36 (19,4)	4/34 (11,8)	1,65 [0,53; 5,14]	1,81 [0,48; 6,85]	0,08 [-0,09; 0,25]	0,3858
Nicht-Kaukasier	4/15 (26,7)	2/11 (18,2)	1,47 [0,32; 6,63]	1,64 [0,24; 11,07]	0,08 [-0,23; 0,40]	0,6188
<b>Geographische Region</b>						<b>Interaktionstest: p=0,1865</b>
USA	2/13 (15,4)	0/10 (0,0)	29470000000,00 [29470000000,00; 29470000000,00]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
Rest der Welt	9/38 (23,7)	6/35 (17,1)	1,38 [0,55; 3,49]	1,50 [0,47; 4,76]	0,07 [-0,12; 0,25]	0,4936
<b>eGFR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,2499</b>

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	5/18 (27,8)	1/14 (7,1)	3,89 [0,51; 29,62]	5,00 [0,51; 48,91]	0,21 [-0,04; 0,45]	0,1898
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	6/33 (18,2)	5/31 (16,1)	1,13 [0,38; 3,32]	1,16 [0,31; 4,25]	0,02 [-0,16; 0,21]	0,8280
<b>Baseline C3-Konzentration</b>			<b>Interaktionstest: p=0,3892</b>			
Niedrig	5/32 (15,6)	5/36 (13,9)	1,12 [0,36; 3,53]	1,15 [0,30; 4,40]	0,02 [-0,15; 0,19]	0,8401
Normal	6/19 (31,6)	1/9 (11,1)	2,84 [0,40; 20,23]	3,69 [0,37; 36,56]	0,20 [-0,09; 0,50]	0,2969
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,0695</b>			
Ja	9/38 (23,7)	2/30 (6,7)	3,55 [0,83; 15,23]	4,34 [0,86; 21,91]	0,17 [0,01; 0,33]	0,0878
Nein	2/13 (15,4)	4/15 (26,7)	0,58 [0,13; 2,65]	0,50 [0,08; 3,32]	-0,11 [-0,41; 0,18]	0,4800
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>			
Ja	11/38 (28,9)	6/31 (19,4)	1,50 [0,62; 3,59]	1,70 [0,55; 5,27]	0,10 [-0,10; 0,30]	0,3669
Nein	0/13 (0,0)	0/14 (0,0)	NA	NA	NA	NA
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
<b>Geschlecht</b>			<b>Interaktionstest: p=0,9748</b>			
Männlich	3/22 (13,6)	2/19 (10,5)	1,30 [0,24; 6,96]	1,34 [0,20; 9,02]	0,03 [-0,17; 0,23]	0,7627
Weiblich	7/29 (24,1)	5/26 (19,2)	1,26 [0,45; 3,47]	1,34 [0,37; 4,87]	0,05 [-0,17; 0,27]	0,6618
<b>Geographische Region</b>			<b>Interaktionstest: p=0,5359</b>			
USA	2/13 (15,4)	2/10 (20,0)	0,77 [0,13; 4,55]	0,73 [0,08; 6,31]	-0,05 [-0,36; 0,27]	0,7724
Rest der Welt	8/38 (21,1)	5/35 (14,3)	1,47 [0,53; 4,08]	1,60 [0,47; 5,45]	0,07 [-0,11; 0,24]	0,4556
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,7003</b>			
<3000 mg/g	5/34 (14,7)	5/35 (14,3)	1,03 [0,33; 3,24]	1,03 [0,27; 3,95]	0,00 [-0,16; 0,17]	0,9605
≥3000 mg/g	5/17 (29,4)	2/10 (20,0)	1,47 [0,35; 6,22]	1,67 [0,26; 10,79]	0,09 [-0,24; 0,42]	0,6001
<b>eGFR zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,5120</b>			
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	3/18 (16,7)	1/14 (7,1)	2,33 [0,27; 20,09]	2,60 [0,24; 28,15]	0,10 [-0,12; 0,31]	0,4404
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	7/33 (21,2)	6/31 (19,4)	1,10 [0,41; 2,90]	1,12 [0,33; 3,80]	0,02 [-0,18; 0,22]	0,8537
<b>Baseline C3-Konzentration</b>			<b>Interaktionstest: p=0,2136</b>			
Niedrig	8/32 (25,0)	5/36 (13,9)	1,80 [0,66; 4,95]	2,07 [0,60; 7,13]	0,11 [-0,08; 0,30]	0,2544
Normal	2/19 (10,5)	2/9 (22,2)	0,47 [0,08; 2,84]	0,41 [0,05; 3,53]	-0,12 [-0,42; 0,19]	0,4139

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,6471</b>
Ja	7/38 (18,4)	5/30 (16,7)	1,11 [0,39; 3,14]	1,13 [0,32; 3,99]	0,02 [-0,16; 0,20]	0,8508
Nein	3/13 (23,1)	2/15 (13,3)	1,73 [0,34; 8,81]	1,95 [0,27; 13,98]	0,10 [-0,19; 0,38]	0,5089
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,7232</b>
Ja	7/38 (18,4)	5/31 (16,1)	1,14 [0,40; 3,25]	1,17 [0,33; 4,14]	0,02 [-0,16; 0,20]	0,8032
Nein	3/13 (23,1)	2/14 (14,3)	1,62 [0,32; 8,18]	1,80 [0,25; 12,99]	0,09 [-0,21; 0,38]	0,5623
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
<b>Ethnizität</b>						<b>Interaktionstest: p=0,2964</b>
Kaukasier	5/36 (13,9)	7/34 (20,6)	0,67 [0,24; 1,92]	0,62 [0,18; 2,19]	-0,07 [-0,24; 0,11]	0,4614
Nicht-Kaukasier	3/15 (20,0)	1/11 (9,1)	2,20 [0,26; 18,42]	2,50 [0,22; 27,94]	0,11 [-0,16; 0,37]	0,4671
<b>Geographische Region</b>						<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>
USA	0/13 (0,0)	0/10 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Rest der Welt	8/38 (21,1)	8/35 (22,9)	0,92 [0,39; 2,19]	0,90 [0,30; 2,73]	-0,02 [-0,21; 0,17]	0,8523
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,4451</b>
<3000 mg/g	5/34 (14,7)	7/35 (20,0)	0,74 [0,26; 2,09]	0,69 [0,20; 2,43]	-0,05 [-0,23; 0,13]	0,5646
≥3000 mg/g	3/17 (17,6)	1/10 (10,0)	1,76 [0,21; 14,76]	1,93 [0,17; 21,54]	0,08 [-0,18; 0,34]	0,6002
<b>eGFR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,1780</b>
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	2/18 (11,1)	4/14 (28,6)	0,39 [0,08; 1,83]	0,31 [0,05; 2,03]	-0,17 [-0,45; 0,10]	0,2315
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	6/33 (18,2)	4/31 (12,9)	1,41 [0,44; 4,52]	1,50 [0,38; 5,92]	0,05 [-0,12; 0,23]	0,5644
<b>Baseline C3-Konzentration</b>						<b>Interaktionstest: p=0,3769</b>
Niedrig	7/32 (21,9)	8/36 (22,2)	0,98 [0,40; 2,41]	0,98 [0,31; 3,09]	-0,00 [-0,20; 0,19]	0,9725
Normal	1/19 (5,3)	0/9 (0,0)	100800000000,00 [100800000000,00; 100800000000,00]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,7066</b>
Ja	7/38 (18,4)	6/30 (20,0)	0,92 [0,35; 2,45]	0,90 [0,27; 3,04]	-0,02 [-0,20; 0,17]	0,8693
Nein	1/13 (7,7)	2/15 (13,3)	0,58 [0,06; 5,66]	0,54 [0,04; 6,77]	-0,06 [-0,28; 0,17]	0,6367
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,7647</b>

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Ja	5/38 (13,2)	5/31 (16,1)	0,82 [0,26; 2,56]	0,79 [0,21; 3,01]	-0,03 [-0,20; 0,14]	0,7275
Nein	3/13 (23,1)	3/14 (21,4)	1,08 [0,26; 4,42]	1,10 [0,18; 6,76]	0,02 [-0,30; 0,33]	0,9180
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>						
<b>Alter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,7594</b></span>						
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	4/21 (19,1)	4/17 (23,5)	0,81 [0,24; 2,77]	0,76 [0,16; 3,65]	-0,04 [-0,31; 0,22]	0,7362
Erwachsene (≥18 Jahre)	4/30 (13,3)	6/28 (21,4)	0,62 [0,20; 1,98]	0,56 [0,14; 2,26]	-0,08 [-0,28; 0,11]	0,4210
<b>Geschlecht</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,3861</b></span>						
Männlich	2/22 (9,1)	1/19 (5,3)	1,73 [0,17; 17,59]	1,80 [0,15; 21,57]	0,04 [-0,12; 0,19]	0,6444
Weiblich	6/29 (20,7)	9/26 (34,6)	0,60 [0,25; 1,45]	0,49 [0,15; 1,65]	-0,14 [-0,37; 0,10]	0,2555
<b>Ethnizität</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,5162</b></span>						
Kaukasier	5/36 (13,9)	8/34 (23,5)	0,59 [0,21; 1,63]	0,52 [0,15; 1,80]	-0,10 [-0,28; 0,09]	0,3084
Nicht-Kaukasier	3/15 (20,0)	2/11 (18,2)	1,10 [0,22; 5,51]	1,12 [0,15; 8,21]	0,02 [-0,29; 0,32]	0,9077
<b>Geographische Region</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,6484</b></span>						
USA	2/13 (15,4)	3/10 (30,0)	0,51 [0,10; 2,51]	0,42 [0,06; 3,21]	-0,15 [-0,49; 0,20]	0,4098
Rest der Welt	6/38 (15,8)	7/35 (20,0)	0,79 [0,29; 2,12]	0,75 [0,23; 2,50]	-0,04 [-0,22; 0,13]	0,6395
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,7428</b></span>						
<3000 mg/g	5/34 (14,7)	8/35 (22,9)	0,64 [0,23; 1,77]	0,58 [0,17; 2,00]	-0,08 [-0,26; 0,10]	0,3934
≥3000 mg/g	3/17 (17,6)	2/10 (20,0)	0,88 [0,18; 4,41]	0,86 [0,12; 6,26]	-0,02 [-0,33; 0,28]	0,8789
<b>eGFR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,2291</b></span>						
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	0/18 (0,0)	1/14 (7,1)	0,00 [0,00; NA]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	1,0000
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	8/33 (24,2)	9/31 (29,0)	0,84 [0,37; 1,89]	0,78 [0,26; 2,38]	-0,05 [-0,26; 0,17]	0,6652
<b>Baseline C3-Konzentration</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,0281</b></span>						
Niedrig	8/32 (25,0)	8/36 (22,2)	1,12 [0,48; 2,65]	1,17 [0,38; 3,58]	0,03 [-0,17; 0,23]	0,7875
Normal	0/19 (0,0)	2/9 (22,2)	0,00 [0,00; NA]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	0,9999
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,2782</b></span>						
Ja	7/38 (18,4)	6/30 (20,0)	0,92 [0,35; 2,45]	0,90 [0,27; 3,04]	-0,02 [-0,20; 0,17]	0,8693
Nein	1/13 (7,7)	4/15 (26,7)	0,29 [0,04; 2,27]	0,23 [0,02; 2,38]	-0,19 [-0,46; 0,08]	0,2372

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,4938</b>
Ja	5/38 (13,2)	7/31 (22,6)	0,58 [0,20; 1,66]	0,52 [0,15; 1,84]	-0,09 [-0,28; 0,09]	0,3111
Nein	3/13 (23,1)	3/14 (21,4)	1,08 [0,26; 4,42]	1,10 [0,18; 6,76]	0,02 [-0,30; 0,33]	0,9180
<b>PT: Kopfschmerzen</b>						
<b>Geschlecht</b>						<b>Interaktionstest: p=0,5082</b>
Männlich	2/22 (9,1)	1/19 (5,3)	1,73 [0,17; 17,59]	1,80 [0,15; 21,57]	0,04 [-0,12; 0,19]	0,6444
Weiblich	5/29 (17,2)	6/26 (23,1)	0,75 [0,26; 2,16]	0,69 [0,18; 2,62]	-0,06 [-0,27; 0,15]	0,5906
<b>Ethnizität</b>						<b>Interaktionstest: p=0,6201</b>
Kaukasier	5/36 (13,9)	6/34 (17,6)	0,79 [0,26; 2,34]	0,75 [0,21; 2,74]	-0,04 [-0,21; 0,13]	0,6668
Nicht-Kaukasier	2/15 (13,3)	1/11 (9,1)	1,47 [0,15; 14,21]	1,54 [0,12; 19,46]	0,04 [-0,20; 0,28]	0,7410
<b>Geographische Region</b>						<b>Interaktionstest: p=0,5768</b>
USA	2/13 (15,4)	1/10 (10,0)	1,54 [0,16; 14,66]	1,64 [0,13; 21,10]	0,05 [-0,22; 0,32]	0,7080
Rest der Welt	5/38 (13,2)	6/35 (17,1)	0,77 [0,26; 2,29]	0,73 [0,20; 2,65]	-0,04 [-0,20; 0,12]	0,6356
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,4219</b>
<3000 mg/g	4/34 (11,8)	6/35 (17,1)	0,69 [0,21; 2,22]	0,64 [0,16; 2,52]	-0,05 [-0,22; 0,11]	0,5296
≥3000 mg/g	3/17 (17,6)	1/10 (10,0)	1,76 [0,21; 14,76]	1,93 [0,17; 21,54]	0,08 [-0,18; 0,34]	0,6002
<b>eGFR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,1898</b>
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	0/18 (0,0)	1/14 (7,1)	0,00 [0,00; NA]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	1,0000
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	7/33 (21,2)	6/31 (19,4)	1,10 [0,41; 2,90]	1,12 [0,33; 3,80]	0,02 [-0,18; 0,22]	0,8537
<b>Baseline C3-Konzentration</b>						<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>
Niedrig	7/32 (21,9)	7/36 (19,4)	1,12 [0,44; 2,86]	1,16 [0,36; 3,76]	0,02 [-0,17; 0,22]	0,8046
Normal	0/19 (0,0)	0/9 (0,0)	NA	NA	NA	NA
<b>SOC: Untersuchungen</b>						
<b>Alter</b>						<b>Interaktionstest: p=0,1981</b>
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	2/21 (9,5)	4/17 (23,5)	0,40 [0,08; 1,95]	0,34 [0,05; 2,15]	-0,14 [-0,38; 0,10]	0,2596
Erwachsene (≥18 Jahre)	6/30 (20,0)	4/28 (14,3)	1,40 [0,44; 4,45]	1,50 [0,38; 6,00]	0,06 [-0,14; 0,25]	0,5682
<b>Ethnizität</b>						<b>Interaktionstest: p=0,6298</b>

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Kaukasier	6/36 (16,7)	7/34 (20,6)	0,81 [0,30; 2,17]	0,77 [0,23; 2,58]	-0,04 [-0,22; 0,14]	0,6740
Nicht-Kaukasier	2/15 (13,3)	1/11 (9,1)	1,47 [0,15; 14,21]	1,54 [0,12; 19,46]	0,04 [-0,20; 0,28]	0,7410
<b>Geographische Region</b>						<b>Interaktionstest: p=0,1701</b>
USA	2/13 (15,4)	4/10 (40,0)	0,38 [0,09; 1,70]	0,27 [0,04; 1,95]	-0,25 [-0,61; 0,12]	0,2069
Rest der Welt	6/38 (15,8)	4/35 (11,4)	1,38 [0,43; 4,49]	1,45 [0,37; 5,65]	0,04 [-0,11; 0,20]	0,5910
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,4451</b>
<3000 mg/g	5/34 (14,7)	7/35 (20,0)	0,74 [0,26; 2,09]	0,69 [0,20; 2,43]	-0,05 [-0,23; 0,13]	0,5646
≥3000 mg/g	3/17 (17,6)	1/10 (10,0)	1,76 [0,21; 14,76]	1,93 [0,17; 21,54]	0,08 [-0,18; 0,34]	0,6002
<b>eGFR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,8599</b>
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	2/18 (11,1)	2/14 (14,3)	0,78 [0,12; 4,85]	0,75 [0,09; 6,11]	-0,03 [-0,27; 0,20]	0,7880
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	6/33 (18,2)	6/31 (19,4)	0,94 [0,34; 2,60]	0,93 [0,26; 3,25]	-0,01 [-0,20; 0,18]	0,9044
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>
Ja	8/38 (21,1)	8/30 (26,7)	0,79 [0,34; 1,86]	0,73 [0,24; 2,26]	-0,06 [-0,26; 0,15]	0,5879
Nein	0/13 (0,0)	0/15 (0,0)	NA	NA	NA	NA
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,1222</b>
Ja	7/38 (18,4)	4/31 (12,9)	1,43 [0,46; 4,43]	1,52 [0,40; 5,78]	0,06 [-0,12; 0,23]	0,5381
Nein	1/13 (7,7)	4/14 (28,6)	0,27 [0,03; 2,11]	0,21 [0,02; 2,18]	-0,21 [-0,49; 0,07]	0,2112
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>						
<b>Geographische Region</b>						<b>Interaktionstest: p=0,1103</b>
USA	0/13 (0,0)	1/10 (10,0)	0,00 [0,00; NA]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	0,9999
Rest der Welt	7/38 (18,4)	3/35 (8,6)	2,15 [0,60; 7,67]	2,41 [0,57; 10,16]	0,10 [-0,06; 0,25]	0,2385
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>
<3000 mg/g	7/34 (20,6)	4/35 (11,4)	1,80 [0,58; 5,60]	2,01 [0,53; 7,62]	0,09 [-0,08; 0,26]	0,3091
≥3000 mg/g	0/17 (0,0)	0/10 (0,0)	NA	NA	NA	NA
<b>eGFR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,1109</b>
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	0/18 (0,0)	1/14 (7,1)	0,00 [0,00; NA]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	1,0000
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	7/33 (21,2)	3/31 (9,7)	2,19 [0,62; 7,73]	2,51 [0,59; 10,76]	0,12 [-0,06; 0,29]	0,2224

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
<b>Alter</b>						<b>Interaktionstest: p=0,7165</b>
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	2/21 (9,5)	3/17 (17,6)	0,54 [0,10; 2,87]	0,49 [0,07; 3,34]	-0,08 [-0,30; 0,14]	0,4694
Erwachsene (≥18 Jahre)	5/30 (16,7)	6/28 (21,4)	0,78 [0,27; 2,27]	0,73 [0,20; 2,74]	-0,05 [-0,25; 0,15]	0,6450
<b>Ethnizität</b>						<b>Interaktionstest: p=0,1816</b>
Kaukasier	3/36 (8,3)	7/34 (20,6)	0,40 [0,11; 1,44]	0,35 [0,08; 1,49]	-0,12 [-0,29; 0,04]	0,1623
Nicht-Kaukasier	4/15 (26,7)	2/11 (18,2)	1,47 [0,32; 6,63]	1,64 [0,24; 11,07]	0,08 [-0,23; 0,40]	0,6188
<b>Geographische Region</b>						<b>Interaktionstest: p=0,9403</b>
USA	1/13 (7,7)	1/10 (10,0)	0,77 [0,05; 10,85]	0,75 [0,04; 13,68]	-0,02 [-0,26; 0,21]	0,8459
Rest der Welt	6/38 (15,8)	8/35 (22,9)	0,69 [0,27; 1,79]	0,63 [0,20; 2,05]	-0,07 [-0,25; 0,11]	0,4471
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,2801</b>
<3000 mg/g	4/34 (11,8)	8/35 (22,9)	0,51 [0,17; 1,55]	0,45 [0,12; 1,66]	-0,11 [-0,29; 0,07]	0,2382
≥3000 mg/g	3/17 (17,6)	1/10 (10,0)	1,76 [0,21; 14,76]	1,93 [0,17; 21,54]	0,08 [-0,18; 0,34]	0,6002
<b>Baseline C3-Konzentration</b>						<b>Interaktionstest: p=0,0521</b>
Niedrig	2/32 (6,2)	8/36 (22,2)	0,28 [0,06; 1,23]	0,23 [0,05; 1,19]	-0,16 [-0,32; -0,00]	0,0918
Normal	5/19 (26,3)	1/9 (11,1)	2,37 [0,32; 17,42]	2,86 [0,28; 28,96]	0,15 [-0,13; 0,44]	0,3970
<b>Einsatz von Immunsuppressiva zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,8991</b>
Ja	6/38 (15,8)	7/30 (23,3)	0,68 [0,25; 1,80]	0,62 [0,18; 2,08]	-0,08 [-0,27; 0,12]	0,4346
Nein	1/13 (7,7)	2/15 (13,3)	0,58 [0,06; 5,66]	0,54 [0,04; 6,77]	-0,06 [-0,28; 0,17]	0,6367
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,0574</b>
Ja	7/38 (18,4)	6/31 (19,4)	0,95 [0,36; 2,54]	0,94 [0,28; 3,16]	-0,01 [-0,20; 0,18]	0,9214
Nein	0/13 (0,0)	3/14 (21,4)	0,00 [0,00; NA]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	0,9999
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
<b>Geographische Region</b>						<b>Interaktionstest: p=0,5796</b>
USA	1/13 (7,7)	2/10 (20,0)	0,38 [0,04; 3,67]	0,33 [0,03; 4,32]	-0,12 [-0,41; 0,16]	0,4061
Rest der Welt	5/38 (13,2)	6/35 (17,1)	0,77 [0,26; 2,29]	0,73 [0,20; 2,65]	-0,04 [-0,20; 0,12]	0,6356
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,0492</b>

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<3000 mg/g	6/34 (17,6)	6/35 (17,1)	1,03 [0,37; 2,88]	1,04 [0,30; 3,60]	0,01 [-0,17; 0,18]	0,9559
≥3000 mg/g	0/17 (0,0)	2/10 (20,0)	0,00 [0,00; NA]	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	0,9999
<b>eGFR zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,5801</b>			
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	1/18 (5,6)	2/14 (14,3)	0,39 [0,04; 3,87]	0,35 [0,03; 4,35]	-0,09 [-0,30; 0,12]	0,4202
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	5/33 (15,2)	6/31 (19,4)	0,78 [0,27; 2,31]	0,74 [0,20; 2,74]	-0,04 [-0,23; 0,14]	0,6571
<b>Renale Biopsie zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=0,5358</b>			
Ja	4/38 (10,5)	6/31 (19,4)	0,54 [0,17; 1,76]	0,49 [0,13; 1,92]	-0,09 [-0,26; 0,08]	0,3088
Nein	2/13 (15,4)	2/14 (14,3)	1,08 [0,18; 6,57]	1,09 [0,13; 9,12]	0,01 [-0,26; 0,28]	0,9360
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
<b>eGFR zu Baseline</b>			<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>			
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	0/18 (0,0)	0/14 (0,0)	NA	NA	NA	NA
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	4/33 (12,1)	6/31 (19,4)	0,63 [0,20; 2,01]	0,57 [0,15; 2,27]	-0,07 [-0,25; 0,11]	0,4316
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. a: Safety-Population b: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. c: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [2]						

---

Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurde für die folgenden Sicherheitsendpunkte keine Subgruppenanalyse durchgeführt:

- ***Schwere UE nach SOC und PT***
- ***SUE nach SOC und PT***
- ***UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT***
- ***UE von besonderem Interesse, die a priori definiert wurden als:***
  - Thrombozytopenie
  - Infektionen
  - Hypersensitivität
  - Akute Nierenschädigung

## 4.2 Patienten mit pIC-MPGN (Modul 4 D)

### 4.2.1 Morbidität

#### 4.2.1.1 Veränderung der Nierenfunktion

##### 4.2.1.1.1 Proteinurie/FMU-uPCR

###### 4.2.1.1.1.1 Reduktion in der FMU-uPCR

Anteil der Patienten mit  $\geq 50$  % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline:

Nur 6 Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

###### 4.2.1.1.1.2 uPCR <0,88 g/g

Anteil der Patienten mit FMU-uPCR < 0,88 g/g in Woche 26:

Nur 6 Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

###### 4.2.1.1.1.3 Veränderung in der FMU-uPCR

Tabelle 4-19: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit pIC-MPGN**

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) Geom. LS-MW [95%-KI] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) Geom. LS-MW [95%-KI] <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] Geom. LS-MW Diff. [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<i>Veränderung in der FMU-uPCR gegenüber Baseline</i>							
Alter							<b>Interaktionstest: p=0,0674</b>
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	7	-1,44 (0,51) 0,24 [0,09; 0,64]	10	-0,00 (0,09) 1,00 [0,84; 1,19]	-1,43 [-2,44; -0,42] 0,24 [0,09; 0,66]	0,0056	-1,30 [-2,36; -0,24]
Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre)	5	-0,88 (0,45) 0,42 [0,17; 1,00]	6	0,45 (0,13) 1,57 [1,22; 2,01]	-1,33 [-2,16; -0,50] 0,26 [0,12; 0,61]	0,0017	-1,74 [-3,13; -0,35]

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) Geom. LS-MW [95%-KI] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) Geom. LS-MW [95%-KI] <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] Geom. LS-MW Diff. [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Geschlecht</b>					<b>Interaktionstest: p=0,0237</b>		
Männlich	4	-0,07 (0,33) 0,93 [0,49; 1,76]	9	0,39 (0,08) 1,47 [1,26; 1,73]	-0,46 [-1,04; 0,11] 0,63 [0,35; 1,12]	0,1153	-0,88 [-2,11; 0,35]
Weiblich	8	-1,72 (0,37) 0,18 [0,09; 0,37]	7	-0,33 (0,22) 0,72 [0,47; 1,11]	-1,39 [-2,30; -0,49] 0,25 [0,10; 0,61]	0,0025	-1,47 [-2,61; -0,33]
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>					<b>Interaktionstest: p=0,5711</b>		
<3000 mg/g	5	-0,03 (0,26) 0,97 [0,58; 1,63]	10	0,23 (0,15) 1,25 [0,93; 1,68]	-0,25 [-0,63; 0,12] 0,78 [0,53; 1,13]	0,1878	-0,68 [-1,78; 0,42]
≥3000 mg/g	7	-1,73 (0,36) 0,18 [0,09; 0,36]	6	-0,09 (0,18) 0,92 [0,65; 1,30]	-1,64 [-2,45; -0,83] 0,19 [0,09; 0,44]	<0,0001	-2,04 [-3,39; -0,70]
<p>Geom. LS-MW: Geometrischer Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measures; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; uPCR: Verhältnis Protein-zu-Kreatinin im Urin; vs.: versus</p> <p>a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMRM-Modell 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.</p> <p>b: Hedge's g</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [3]</p>							

#### 4.2.1.1.1.4 Proteinurie <1 g/Tag

Anteil der Patienten mit Proteinurie < 1 g/Tag (24h-Sammelurin) in Woche 24:

Nur 4 Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

#### 4.2.1.1.2 eGFR

##### 4.2.1.1.2.1 Veränderung in der eGFR

Tabelle 4-20: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit pIC-MPGN**

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Veränderung in der eGFR gegenüber Baseline</b>							
<b>Alter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,2251</b></span>							
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	7	12,99 (6,16)	10	-2,58 (4,27)	15,57 [ NA; NA]	NA	1,01 [-0,01; 2,04]
Erwachsene (≥18 Jahre)	5	-11,11 (4,28)	6	-5,87 (4,29)	-5,24 [-15,87; 5,40]	0,3346	-0,53 [-1,74; 0,67]
<b>Geschlecht</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,3488</b></span>							
Männlich	4	-14,02 (5,71)	9	-6,91 (3,14)	-7,11 [ NA; NA]	NA	-0,61 [-1,81; 0,59]
Weiblich	8	11,68 (5,21)	7	-3,27 (4,29)	14,95 [2,76; 27,14]	0,0162	1,17 [0,07; 2,27]
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,2252</b></span>							
<3000 mg/g	5	-13,27 (5,63)	10	-8,41 (2,85)	-4,87 [-17,04; 7,31]	0,4335	-0,40 [-1,49; 0,68]
≥3000 mg/g	7	13,02 (7,37)	6	-3,00 (2,90)	16,02 [-0,23; 32,27]	0,0533	1,00 [-0,16; 2,16]
<p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measures; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p> <p>a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels MMRM-Modell 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.</p> <p>b: Hedge's g</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [3]</p>							

#### 4.2.1.1.2.2 Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR

Tabelle 4-21: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) zu Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit pIC-MPGN**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter eGFR (≤ 15 % Reduktion) zu Woche 26 gegenüber Baseline</b>						
<b>Alter</b>	<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>					
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	7/7 (100,0)	6/10 (60,0)	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA
Erwachsene (≥18 Jahre)	2/5 (40,0)	4/6 (66,7)	0,60 [0,18; 2,02]	0,33 [0,03; 3,93]	-0,27 [-0,84; 0,30]	0,4093
<b>Geschlecht</b>	<b>Interaktionstest: p=0,7700</b>					
Männlich	3/4 (75,0)	6/9 (66,7)	1,12 [0,54; 2,34]	1,50 [0,11; 21,31]	0,08 [-0,44; 0,61]	0,7520
Weiblich	6/8 (75,0)	4/7 (57,1)	1,31 [0,62; 2,80]	2,25 [0,25; 20,13]	0,18 [-0,30; 0,65]	0,4809
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>	<b>Interaktionstest: p=0,6399</b>					
<3000 mg/g	3/5 (60,0)	6/10 (60,0)	1,00 [0,42; 2,40]	1,00 [0,11; 8,95]	0,00 [-0,53; 0,53]	1,0000
≥3000 mg/g	6/7 (85,7)	4/6 (66,7)	1,29 [0,68; 2,44]	3,00 [0,20; 45,24]	0,19 [-0,27; 0,65]	0,4426
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; uPCR: Verhältnis Protein-zu-Kreatinin im Urin; vs.: versus a: ITT-Population b: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. c: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [3]						

---

#### **4.2.1.1.3 Kombiniertes renaler Endpunkt**

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

Nur 5 Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

---

#### **4.2.1.2 Krankheitsaktivität basierend auf systemischen und lokalen Inflammationsmarkern**

##### **4.2.1.2.1 Intensität der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie**

###### **4.2.1.2.1.1 Abnahme der C3c-Färbung**

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

Nur 5 Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

###### **4.2.1.2.1.2 Ohne C3c-Färbung**

*Anteil der Patienten ohne C3c-Färbung in Woche 26 gegenüber Baseline:*

Nur 5 Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

##### **4.2.1.2.2 Serum-C3-Konzentration**

###### **4.2.1.2.2.1 C3-Werte im Serum unterhalb der Normgrenze**

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

Nur 9 Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

### 4.2.1.3 FACIT-Fatigue-Fragebogen

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

Nur 3 Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

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

Keine Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den *Endpunkt Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens gegenüber Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit pIC-MPGN**

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Veränderung des FACIT-Fatigue-Fragebogens gegenüber Baseline</b>							
<b>Alter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,9172</b></span>							
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	7	2,58 (3,47)	10	0,53 (2,63)	2,04 [-6,62; 10,71]	0,6436	0,22 [-0,75; 1,19]
Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre)	5	1,46 (4,27)	6	1,54 (3,37)	-0,08 [-10,96; 10,81]	0,9889	-0,01 [-1,19; 1,18]
<b>Geschlecht</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,8091</b></span>							
Männlich	4	2,65 (4,08)	9	-0,38 (2,17)	3,03 [-6,21; 12,27]	0,5203	0,36 [-0,83; 1,55]
Weiblich	8	2,01 (3,69)	7	2,38 (3,61)	-0,36 [-10,36; 9,64]	0,9430	-0,03 [-1,05; 0,98]
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,8292</b></span>							
<3000 mg/g	5	2,77 (4,39)	10	1,06 (2,79)	1,71 [-9,13; 12,54]	0,7572	0,16 [-0,92; 1,23]
$\geq 3000$ mg/g	7	0,89 (3,60)	6	1,53 (3,14)	-0,64 [-9,78; 8,51]	0,8916	-0,07 [-1,16; 1,02]

<b>Endpunkt</b>	<b>Pegcetacoplan</b>		<b>Placebo</b>		<b>Pegcetacoplan vs. Placebo</b>		
<b>Subgruppe</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE)]<sup>a</sup></b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE)<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW Differenz [95%-KI]<sup>a</sup></b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>SMD [95%-KI]<sup>b</sup></b>
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measures; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p> <p>a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels ANCOVA-Modell auf Basis der Daten mit MI geschätzt.</p> <p>b: Hedge's g</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [3]</p>							

#### 4.2.1.4 Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Fragebogen Frage 6)

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:

Nur 2 Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

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:

Nur 4 Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 pIC-MPGN**

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Veränderung der WPAI-Fragebogen Frage 6 von Baseline zu Woche 26</b>							
<b>Alter</b>				<b>Interaktionstest: p=0,9762</b>			
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	3	0,69 (1,47)	7	0,42 (0,90)	0,28 [-4,22; 4,77]	0,8855	0,09 [-1,26; 1,45]
Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre)	1	-3,48 (11,01)	5	1,70 (3,01)	-5,18 [-61,01; 50,64]	0,7282	-0,35 [-2,51; 1,81]
<b>Geschlecht</b>				<b>Interaktionstest: p=0,5740</b>			
Männlich	2	-0,10 (1,22)	8	0,40 (0,53)	-0,51 [-4,16; 3,15]	0,7363	-0,25 [-1,81; 1,30]
Weiblich	2	1,48 (5,74)	4	1,01 (3,53)	0,47 [-33,28; 34,23]	0,9573	0,04 [-1,66; 1,74]
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>				<b>Interaktionstest: p=0,6814</b>			
<3000 mg/g	2	-0,73 (1,34)	7	0,78 (0,58)	-1,51 [-6,01; 2,99]	0,4049	-0,66 [-2,26; 0,94]
$\geq 3000$ mg/g	2	2,28 (3,94)	5	0,29 (2,31)	1,99 [-13,57; 17,55]	0,7112	0,29 [-1,36; 1,93]

<b>Endpunkt</b>	<b>Pegcetacoplan</b>		<b>Placebo</b>		<b>Pegcetacoplan vs. Placebo</b>		
<b>Subgruppe</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE)]<sup>a</sup></b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE)<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW Differenz [95%-KI]<sup>a</sup></b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>SMD [95%-KI]<sup>b</sup></b>
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measures; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p> <p>a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels ANCOVA-Modell auf Basis der beobachteten Daten geschätzt.</p> <p>b: Hedge's g</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [3]</p>							

#### 4.2.1.5 EQ-5D VAS

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

Nur 4 Verbesserungs-Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

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

Keine Verschlechterungs-Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Subgruppenanalysen 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 pIC-MPGN**

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo		
Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Veränderung des EQ-5D VAS-Scores von Baseline zu Woche 26</b>							
<b>Alter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,4704</b></span>							
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	2	10,43 (13,16)	7	7,45 (6,30)	2,98 [-36,86; 42,82]	0,8551	0,14 [-1,44; 1,71]
Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre)	1	-4,95 (9,73)	5	10,59 (4,03)	-15,54 [-62,18; 31,10]	0,2880	-1,26 [-3,52; 1,01]
<b>Geschlecht</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,2549</b></span>							
Männlich	1	-2,45 (8,88)	8	11,56 (2,94)	-14,01 [-40,39; 12,37]	0,2144	-1,39 [-3,57; 0,79]
Weiblich	2	37,42 (12,54)	4	-10,96 (6,69)	48,38 [-30,67; 127,44]	0,1190	1,82 [-0,16; 3,81]
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,4650</b></span>							
<3000 mg/g	1	-3,72 (7,95)	7	10,67 (2,84)	-14,39 [-41,67; 12,89]	0,1918	-1,56 [-3,79; 0,67]

<b>Endpunkt</b>	<b>Pegcetacoplan</b>		<b>Placebo</b>		<b>Pegcetacoplan vs. Placebo</b>		
<b>Subgruppe</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE)]<sup>a</sup></b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW (SE)<sup>a</sup></b>	<b>LS-MW Differenz [95%-KI]<sup>a</sup></b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>SMD [95%-KI]<sup>b</sup></b>
≥3000 mg/g	2	-0,31 (14,71)	5	10,12 (7,79)	-10,43 [-71,10; 50,23]	0,6223	-0,39 [-2,04; 1,27]
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); EQ-5D VAS: EQ-5D Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measures; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p> <p>a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels ANCOVA-Modell auf Basis der beobachteten Daten geschätzt.</p> <p>b: Hedge's g</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen [3]</p>							

---

#### 4.2.1.6 PGIC

*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):*

Keine Subgruppen mit mindestens einer Subgruppenkategorie mit mindestens 10 Ereignissen unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

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

Keine Subgruppen mit mindestens einer Subgruppenkategorie mit mindestens 10 Ereignissen unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

#### 4.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung des KDQOL-Fragebogens von Baseline zu Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, **Patienten mit pIC-MPGN**

Endpunkt	Pegcetacoplan		Placebo		Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Subgruppe	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE)] <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	LS-MW (SE) <sup>a</sup>	LS-MW Differenz [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	SMD [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Veränderung des KDQOL-Fragebogens von Baseline zu Woche 26</b>								
<b>Alter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,3702</b></span>								
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	7	9,33 (5,43)	10	6,54 (3,99)	2,79 [-11,15; 16,72]	0,6948	0,18 [-0,78; 1,15]	
Erwachsene (≥18 Jahre)	5	7,54 (6,46)	6	0,57 (4,62)	6,97 [-9,83; 23,77]	0,4156	0,45 [-0,75; 1,65]	
<b>Geschlecht</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,7617</b></span>								
Männlich	4	10,95 (5,53)	9	4,43 (2,94)	6,53 [-5,92; 18,98]	0,3038	0,58 [-0,62; 1,77]	
Weiblich	8	7,58 (5,04)	7	3,93 (5,07)	3,65 [-11,08; 18,38]	0,6268	0,24 [-0,78; 1,25]	
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,4735</b></span>								
<3000 mg/g	5	11,40 (5,40)	10	3,18 (3,37)	8,22 [-5,00; 21,45]	0,2225	0,63 [-0,47; 1,73]	
≥3000 mg/g	7	6,15 (5,63)	6	6,66 (5,35)	-0,51 [-15,91; 14,90]	0,9486	-0,03 [-1,12; 1,06]	
ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ITT: Intention to treat; KDQOL: Lebensqualität bei Nierenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measures; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus a: Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden mittels ANCOVA-Modell auf Basis der Daten mit MI geschätzt. b: Hedge's g Quelle: Zusatzanalysen [3]								

## 4.2.3 Verträglichkeit

### 4.2.3.1 Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-26: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Überblick über die Analysen *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **Patienten mit pIC-MPGN**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>Jegliches UE</b>						
<b>Alter</b>	<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>					
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	7/7 (100,0)	10/10 (100,0)	NA	NA	NA	NA
Erwachsene (≥18 Jahre)	5/5 (100,0)	5/6 (83,3)	NA <sup>b</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>b</sup>
<b>Geschlecht</b>	<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>					
Weiblich	8/8 (100,0)	7/7 (100,0)	NA	NA	NA	NA
Männlich	4/4 (100,0)	8/9 (88,9)	NA <sup>b</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>b</sup>
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>	<b>Interaktionstest: p=NA<sup>b</sup></b>					
<3000 mg/g	5/5 (100,0)	9/10 (90,0)	NA <sup>b</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA <sup>b</sup>
≥3000 mg/g	7/7 (100,0)	6/6 (100,0)	NA	NA	NA	NA
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. a: Safety-Population b: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. c: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [3]						

---

***Schwere UE:***

Nur 2 Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

***SUE:***

Nur 3 Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

***UE, die zum Therapieabbruch führten:***

Keine Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

***UE, die zum Tod führten:***

Keine Ereignisse unter den **Patienten mit pIC-MPGN**, daher keine Darstellung der Subgruppen.

#### 4.2.3.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT

Tabelle 4-27: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, **Patienten mit pIC-MPGN**

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
<b>Alter</b>						<b>Interaktionstest: p=NA<sup>c</sup></b>
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	7/7 (100,0)	6/10 (60,0)	NA	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA
Erwachsene (≥18 Jahre)	5/5 (100,0)	2/6 (33,3)	NA <sup>b</sup>	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA <sup>b</sup>
<b>Geschlecht</b>						<b>Interaktionstest: p=NA<sup>c</sup></b>
Männlich	4/4 (100,0)	3/9 (33,3)	NA <sup>c</sup>	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA <sup>c</sup>
Weiblich	8/8 (100,0)	5/7 (71,4)	NA <sup>c</sup>	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA <sup>c</sup>
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=NA<sup>c</sup></b>
<3000 mg/g	5/5 (100,0)	3/10 (30,0)	NA <sup>c</sup>	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA <sup>c</sup>
≥3000 mg/g	7/7 (100,0)	5/6 (83,3)	NA <sup>c</sup>	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	NA <sup>c</sup>
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
<b>Alter</b>						<b>Interaktionstest: p=0,9734</b>
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)	6/7 (85,7)	7/10 (70,0)	1,22 [0,74; 2,03]	2,57 [0,21; 31,71]	0,16 [-0,23; 0,54]	0,4328
Erwachsene (≥18 Jahre)	3/5 (60,0)	3/6 (50,0)	1,20 [0,41; 3,51]	1,50 [0,14; 16,54]	0,10 [-0,49; 0,69]	0,7392
<b>Geschlecht</b>						<b>Interaktionstest: p=0,7700</b>
Männlich	3/4 (75,0)	6/9 (66,7)	1,12 [0,54; 2,34]	1,50 [0,11; 21,31]	0,08 [-0,44; 0,61]	0,7520
Weiblich	6/8 (75,0)	4/7 (57,1)	1,31 [0,62; 2,80]	2,25 [0,25; 20,13]	0,18 [-0,30; 0,65]	0,4809
<b>FMU-uPCR zu Baseline</b>						<b>Interaktionstest: p=0,6846</b>
<3000 mg/g	4/5 (80,0)	7/10 (70,0)	1,14 [0,63; 2,08]	1,71 [0,13; 22,51]	0,10 [-0,35; 0,55]	0,6612
≥3000 mg/g	5/7 (71,4)	3/6 (50,0)	1,43 [0,57; 3,61]	2,50 [0,25; 24,71]	0,21 [-0,31; 0,74]	0,4509
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. a: Safety-Population						

Endpunkt	Pegcetacoplan	Placebo	Pegcetacoplan vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
b: Konvergenz ist fraglich. c: Die Negative der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. d: Quasi-vollständige Separierung der Datenpunkte detektiert. Quelle: Zusatzanalysen [3]						

---

Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurde für die folgenden Sicherheitsendpunkte keine Subgruppenanalyse durchgeführt:

- ***Schwere UE nach SOC und PT***
- ***SUE nach SOC und PT***
- ***UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT***
- ***UE von besonderem Interesse, die a priori definiert wurden als:***
  - *Thrombozytopenie*
  - *Infektionen*
  - *Hypersensitivität*
  - *Akute Nierenschädigung*

---

## Referenzliste Anhang 4-G

1. Apellis Pharmaceuticals Inc. *Pegcetacoplan (APL-2) APL2-C3G-310 Week 52 Clinical Study Report*. 2025.
2. Swedish Orphan Biovitrum AB. *Zusatzanalysen M4C*. 2025.
3. Swedish Orphan Biovitrum AB. *Zusatzanalysen M4D*. 2025.