

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Pegcetacoplan

Neue Anwendungsgebiete:

AWG A: C3-Glomerulopathie (C3G)

**AWG B: Primäre immunkomplexvermittelte
membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN)**

Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2026

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	8
1 Fragestellung.....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	11
2.3 Endpunkte	16
2.3.1 Mortalität.....	17
2.3.2 Morbidität.....	17
2.3.3 Lebensqualität	26
2.3.4 Sicherheit	28
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	30
2.4 Statistische Methoden.....	30
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	33
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	35
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	35
3.2 Mortalität	41
3.3 Morbidität	41
3.4 Lebensqualität.....	41
3.5 Sicherheit	43
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	49
4.1 Design und Methodik der Studie.....	49
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation.....	51
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit	52
4.4 Mortalität	53
4.5 Morbidität	53
4.6 Lebensqualität.....	53
4.7 Sicherheit	54
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	57
Referenzen	60
Anhang	63
Ergebnisse für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) der eingeschlossenen Studie	63
Ergebnisse für die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studie	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie VALIANT.....	11
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie VALIANT.....	14
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie VALIANT	15
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie VALIANT.....	16
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie VALIANT	30
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie VALIANT entsprechend der Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B)	33
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie VALIANT.....	34
Tabelle 9: Allgemeine Angaben der Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B); Studie VALIANT	35
Tabelle 10: Charakterisierung der Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B); Studie VALIANT	36
Tabelle 11: Verschlechterung im KDQOL-36 zu Woche 26 (post hoc) für die Population C3G (AWG A); Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025).....	42
Tabelle 12: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) während der verblindeten Behandlungsphase; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025).....	43
Tabelle 13: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ der Personen mit C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B); Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)	44
Tabelle 14: Schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Personen mit C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025).....	47
Tabelle 15: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen mit C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025).....	48
Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie VALIANT für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B); ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025).....	58
Tabelle 17: Veränderung der log-transformierten FMU-uPCR gegenüber Baseline für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B); Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025).....	63
Tabelle 18: Veränderung der eGFR gegenüber Baseline für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B); Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025).....	64

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) unter Ausschluss von Progressionsereignissen während der verblindeten Behandlungsphase; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025).....	65
Tabelle 20: Allgemeine Angaben der Gesamtpopulation; Studie VALIANT	66
Tabelle 21: Charakterisierung der Gesamtpopulation; Studie VALIANT	67
Tabelle 22: Begleitmedikation mit Anteil ≥ 20 % Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation; Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025).....	70
Tabelle 23: Veränderung der log-transformierten FMU-uPCR gegenüber Baseline der Gesamtpopulation; Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025)	71
Tabelle 24: Veränderung der eGFR gegenüber Baseline der Gesamtpopulation; Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025).....	72
Tabelle 25: Verschlechterung zu Woche 26 des KDQOL-36 (post hoc) für die Gesamtpopulation; Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025).....	73
Tabelle 26: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE der Gesamtpopulation während der verblindeten Behandlungsphase; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025).....	74
Tabelle 27: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Gesamtpopulation unter Ausschluss von Progressionsereignissen während der verblindeten Behandlungsphase; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025).....	74
Tabelle 28: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Gesamtpopulation; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025).....	75
Tabelle 29: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen der Gesamtpopulation in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025).....	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dosierschema nach Alter und Gewicht	9
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie VALIANT	14

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AWG	Anwendungsgebiet
C3G	C3-Glomerulopathie
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DDD	Dense Deposit Disease
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale
FMU	Erster Morgenurin (First Morning Urine)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (Glomerular Filtration Rate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICE	Interkurrentes Ereignis
IC-MPGN	Immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KDQOL-36	Kidney Disease Quality of Life instrument – 36 items
KI	Konfidenzintervall
KSS	Kidney Summary Score
LLN	Untere Normgrenze (Lower Limit of Normal)
MAR	Missing at Random
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MNAR	Missing Not at Random
N	Anzahl
Peds FACIT-F	Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAS	Renin-Angiotensin-System
RCP	Randomisierte kontrollierte Studienphase
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-12	SF-12 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium-Glucose-Cotransporter-2
SOC	Systemorganklasse

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
uPCR	Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (Urine Protein-to-Creatinine Ratio)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WPAI:SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem

Hintergrund

Pegcetacoplan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pegcetacoplan zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pegcetacoplan in seiner Sitzung am 12. Mai 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 11. Februar 2026 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Mai 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [22]:

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

Nach anfänglicher Aufdosierung bei Jugendlichen beträgt die zugelassene Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation zweimal wöchentlich 648 mg für Jugendliche < 35 kg, 810 mg für Jugendliche von 35 bis < 50 kg und 1.080 mg für alle Erwachsenen und Jugendliche ab 35 kg (Abbildung 1).

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

Abbildung 1: Dosierschema nach Alter und Gewicht [22]

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
VALIANT (APL2-C3G-310) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basiert.

Die Zulassung umfasst 2 Anwendungsgebiete (AWG) – C3G und IC-MPGN. Der pU legt 2 separate Module im Dossier vor, die beide in dieser Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Die pivotale Studie (VALIANT) umfasst sowohl Studienteilnehmende mit C3G als auch mit IC-MPGN. Angaben, die sich auf Sachverhalte beziehen, die alle Studienteilnehmenden (beider AWG) betreffen (bspw. das Studiendesign), werden entsprechend in der vorliegenden Nutzenbewertung gemeinsam dargestellt und es wird ggf. auf AWG-spezifische Unterschiede hingewiesen. Die Ergebnisdarstellung und -diskussion erfolgt hingegen differenziert anhand der beiden Anwendungsgebiete:

- AWG A: C3G
- AWG B: IC-MPGN

Zur Nutzenbewertung für Pegcetacoplan herangezogene Unterlagen

- Dossiers (AWG A und B) und zugehörige Dokumente des pU zu Pegcetacoplan [21, 23, 24, 25, 26, 27]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie VALIANT [2, 3, 4]
- Fachinformation zu Pegcetacoplan [22]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Pegcetacoplan in den vorliegenden 2 AWG basiert auf der Zulassungsstudie VALIANT (APL2-C3G-310). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie VALIANT

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit C3G (AWG A) oder IC-MPGN (AWG B).</p> <p>Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 (Pegcetacoplan : Placebo) • Stratifizierungsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein) ◦ Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein) <p>Studienablauf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Phase (10 Wochen) • Doppelblinde, placebokontrollierte Studienphase (RCP; 26 Wochen) • Offene einarmige Studienphase (OLP; 26 Wochen) • Sicherheits-Follow-up (8 Wochen) nur für Personen, die nicht in die optionale offene Extensionsstudie (APL2-C3G-314) übergangen <p>Die 26-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Studienphase ist Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung und die folgenden Angaben beziehen sich ausschließlich auf diese Studienphase.</p> <p>Die Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen mit C3G oder primärer IC-MPGN (mit oder ohne bereits erfolgte Nierentransplantation) ab 12 Jahren und ≥ 30 kg Körpergewicht. • Nachweis einer aktiven Erkrankung: <ol style="list-style-type: none"> a) Nachweis einer Färbung um mind. 2 Größenordnungen des Komplementproteins C3 ($\geq 2+ C3c$) in der Nierenbiopsie zu Baseline¹⁾ o. ≤ 28 Wochen vor Randomisierung. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Globale Glomerulosklerose oder interstitielle Fibrose ≤ 50 % in der Nierenbiopsie zu Baseline (falls vorliegend). b) Bei Jugendlichen durch Erfüllung von mind. einer der folgenden Bedingungen bei Fehlen einer Nierenbiopsie zu Baseline¹⁾: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Plasma-sC5b-9-Level oberhalb ULN²⁾ während des Screenings; ◦ Serum-C3 unterhalb LLN³⁾ während des Screenings; ◦ Vorhandensein eines aktiven Urinsediments während des Screenings⁴⁾; ◦ Vorliegen eines nephritischen C3-Faktors⁵⁾. • Proteinurie ≥ 1 g/Tag mittels 24-Stunden-Sammelurinprobe bzw. uPCR $\geq 1,0$ g/g in mind. 2 FMU-Proben während des Screenings. • eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² (mittels CKD-EPI-Formel für Erwachsene oder Bedside-Schwartz-Gleichung für Jugendliche). • Stabiles Behandlungsschema für C3G bzw. IC-MPGN seit mind. 12 Wochen vor der Randomisierung (s. Tabelle 4) mit: <ul style="list-style-type: none"> ◦ RAS-Inhibitoren (z. B. ACEi, ARB)⁶⁾ und/oder SGLT2-Inhibitoren⁷⁾; ◦ Immunsuppressiva (z. B. MMF, Cyclophosphamid) und/oder Prednison oder systemischen Kortikosteroiden (z. B. Prednison) bis maximal 20 mg/Tag.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene Exposition gegenüber Pegcetacoplan. • Nachweis einer Verbesserung⁸⁾ der Nierenerkrankung 8 Wochen vor oder während der Screening-Phase. • Nachweis einer therapiepflichtigen Abstoßungsreaktion bei Personen mit Nierentransplantation bei Vorliegen einer Baseline-Nierenbiopsie. • C3G/IC-MPGN als Sekundärerkrankung gemäß ärztlichen Prüfpersonals (z. B. Infektion, Malignität, monoklonale Gammopathie, systemische Autoimmunerkrankung wie systemischer Lupus erythematodes, chronische Antikörpervermittelte Abstoßung oder ein Medikament). • Weitere relevante Nierenerkrankung, beurteilt durch ärztliches Prüfpersonal. • Schwere Infektion oder entsprechender Verdacht innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Studienmedikation oder während der Screening-Phase, insbesondere wenn eine Antibiotikatherapie erforderlich war oder nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals durch die Studienteilnahme ein inakzeptables Risiko besteht (einschl. wiederkehrender oder chronischer Infektionen). • Körpergewicht > 100 kg in der Screening-Phase⁹⁾.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 261 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 124 Intervention: N = 63 Kontrolle: N = 61</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 122 Studienzentren in 19 Ländern: Argentinien (3 Zentren), Australien (4), Belgien (4), Brasilien (14), Deutschland (6), Frankreich (11), Israel (2), Italien (10), Japan (8), Kanada (2), Niederlande (3), Österreich (4), Polen (2), Spanien (8), Südkorea (4), Schweiz (3), Tschechische Republik (2), USA (25) und Vereinigtes Königreich (9).</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn (Erste Person eingeschlossen): 30.05.2022 • Studienende (letzte Person, letzte Visite): 14.01.2025 <p>Datenschnitte¹⁰⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interimsdatenschnitt zu Woche 26 (Ende RCP): 20.06.2024 (für Zulassungsbehörde durchgeführt) • Finaler Datenschnitt zu Woche 52 (Ende OLP): 12.02.2025 <p>Es wird der finale Datenschnitt zu Woche 26 mit den bereinigten Daten¹¹⁾ zu Woche 52 herangezogen.</p>
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Veränderung der uPCR¹²⁾ von Baseline zu Woche 26.</p> <p>Sekundäre Endpunkte (evaluiert von Baseline zu Woche 26)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Personen mit Erreichen des kombinierten Nierenendpunkts ($\leq 15\%$ Reduktion in eGFR und $\geq 50\%$ Reduktion in uPCR). • Anteil an Personen mit Proteinurie¹³⁾ (Anteil Personen, welche $\geq 50\%$ Reduktion in uPCR bzw. Anteil Personen, welche Proteinurie < 1 g/Tag erreichen). • Veränderung im C3G-histologischen Index-Score (bei geeigneter Nierenbiopsie). • Anteil an Personen mit verringerter C3c-Färbung in Nierenbiopsie (bei geeigneter Nierenbiopsie). • Veränderung der eGFR. • Veränderung der Fatigue (FACIT-Fatigue, Peds FACIT-F). • Veränderung im KDQOL-36.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Personen mit Baseline-Serumwerten unterhalb LLN, die diese Grenze überschritten (Serum C3) oder deren Werte sich normalisierten (Albumin). • Veränderung von Drusen (Größe, Anzahl)¹⁴⁾. • Normalisierung der Hämaturie¹⁵⁾. • Sicherheit und Verträglichkeit.

¹⁾ Eine Nierenbiopsie war lediglich für Erwachsene zu Baseline (oder innerhalb von 28 Wochen vor der Randomisierung, wenn die Geeignetheit labordiagnostisch bestätigt wurde; s. Tabelle 2) und Woche 26 verpflichtend sowie optional zu Woche 52. Bei Teilnehmenden ≤ 18 Jahre ohne Einverständnis zu einer Baseline-Nierenbiopsie wurde auf eine früher erfolgte Nierenbiopsie zurückgegriffen (auch wenn diese zum Zeitpunkt des Screenings länger als 28 Wochen zurücklag) und die Geeignetheit ebenfalls labordiagnostisch validiert. Zudem erfolgten keine Nierenbiopsien bei jugendlichen Patientinnen und Patienten in den USA oder an Studienzentren, an denen dies nach nationalen oder lokalen Vorschriften nicht gestattet war.

²⁾ In den vom pU eingereichten Dokumenten finden sich keine Referenzwerte für ULN hinsichtl. des sC5b-9-Serumwerts.

³⁾ LLN wird nicht in den im Protokoll gelisteten Einschlusskriterien gelistet. Im Labor-Manual wird ein Referenzwert von 90 ml/dl genannt; es wird angenommen, dass dieser Wert dem LLN entspricht.

⁴⁾ Nachweis erfolgte durch Hämaturie.

⁵⁾ Nachweis erfolgt innerhalb von ≤ 6 Monaten vor Screening gemäß Zentrallabor oder dokumentierter Anamnese.

⁶⁾ Gemäß Fachinformation soll Pegcetacoplan in Kombination mit RAS-Inhibitoren angewendet werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Aus den Studienunterlagen ist ersichtlich, dass im Pegcetacoplan-Arm 95,2 % und im Placebo-Arm 88,5 % mit einem RAS-Inhibitor vorbehandelt wurden. Es ist unklar, ob der übrige Anteil (Pegcetacoplan-Arm: 4,8 %; Placebo-Arm: 11,5 %) denjenigen Patientinnen und Patienten mit Kontraindikation gegenüber einem RAS-Inhibitor entspricht, da dazu keine Angaben berichtet werden.

⁷⁾ Eingeführt mit Protokoll-Amendment 3 (03.03.2023), etwa 10 Monate nach Studienbeginn (s. Tabelle 3).

⁸⁾ Verbesserung war definiert als Anstieg der eGFR um > 30 % oder Rückgang der Proteinurie um > 50 % vor oder während des Screenings.

⁹⁾ Abweichung von der Zulassung: Gemäß Fachinformation werden keine Einschränkungen hinsichtlich einer Obergrenze des Körpergewichts getätigt.

¹⁰⁾ Präspezifizierung des Interimsdatenschnitts ist unklar, da dieser zwar laut Protokollversion 1 vom 26.09.2019 präspezifiziert war, in der Protokollversion 2 (Amendment 1) vom 12.03.2021 jedoch wieder gestrichen wurde. Es wird auf den finalen Datenschnitt mit Daten zur relevanten 26-wöchigen RCP zurückgegriffen, weshalb diesbezüglich keine Einschränkungen gesehen werden.

¹¹⁾ Laut Modul 4 kam es im finalen Datenschnitt (12.02.2025) gegenüber dem Interimsdatenschnitt (20.06.2024) zu nachträglichen Datenanpassungen und geringfügigen Abweichungen, da die Studie und entsprechende Datenbereinigungen noch nicht abgeschlossen waren.

¹²⁾ Erhoben mittels ≥ 2 FMU-Proben.

¹³⁾ Erhoben mittels 24-Stunden-Sammelurinprobe.

¹⁴⁾ Endpunkt wurde nicht mit dem Dossier vorgelegt und zudem mit Protokollversion 4 (25.04.2024) entfernt.

¹⁵⁾ Endpunkt wurde mit Protokollversion 4 (25.04.2024) entfernt.

Abkürzungen: ACEi: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; FMU: Erster Morgenurin; IC-MPGN: Immunkomplexvermittelte membranproliferative Glomerulonephritis; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life instrument – 36 items; LLN: Untere Normgrenze; MMF: Mycophenolatmofetil; OLP: Offene einarmige Studienphase; Peds FACIT-F: Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Renin-Angiotensin-System; RCP: Randomisierte kontrollierte Studienphase; SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2; uPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio; ULN: Obere Normgrenze.

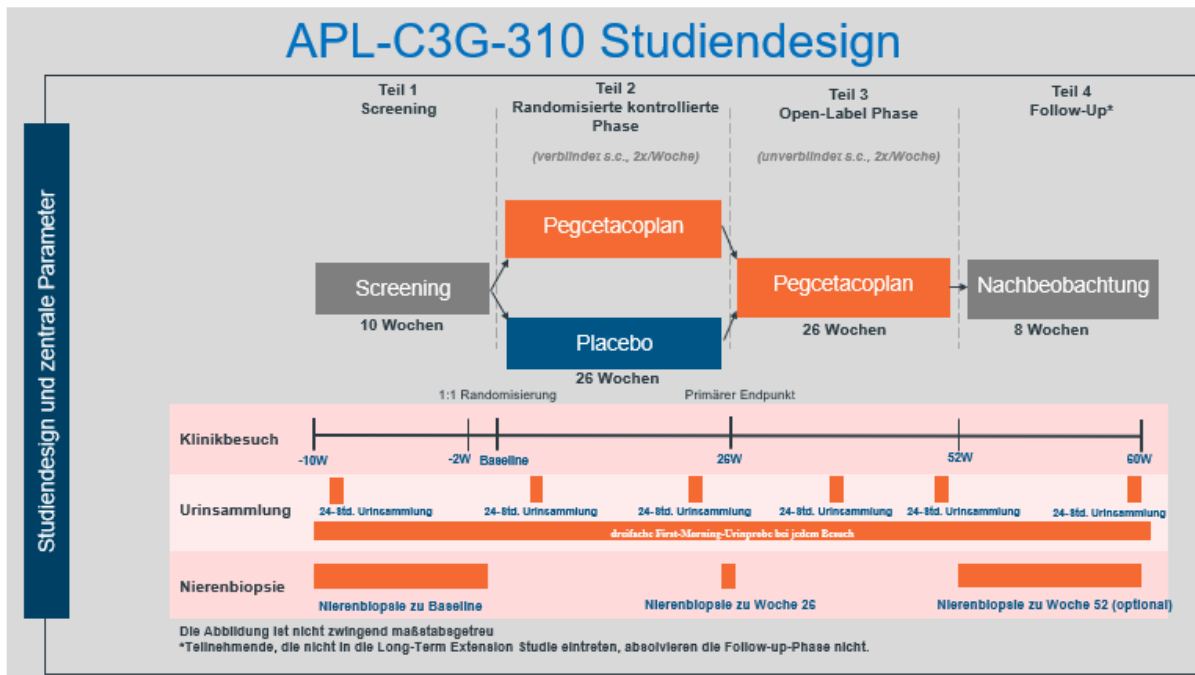


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie VALIANT [2]

Protokolländerungen

Es wurden insgesamt 4 Änderungen des Originalprotokolls vom 26.09.2019 vorgenommen. Amendment 1 vom 12.03.2021 und Amendment 2 vom 14.08.2021 fanden zeitlich vor Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden statt (30.05.2022). Wesentliche Änderungen nach Studienbeginn (Amendment 3 und 4) sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie VALIANT

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 3 vom 03.03.2023 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<p>Ein- bzw. Ausschlusskriterien Hinzufügen von Ein- (SGLT2-Inhibitoren als stabiles Behandlungsregime) bzw. Ausschlusskriterien (Aufnahme schwerer Infektionen).</p> <p>Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des primären Wirksamkeitseindpunkts (von „Anteil der Teilnehmenden mit $\geq 50\%$ Reduktion des uPCR gegenüber Baseline“ zu „log-transformiertes Verhältnis des uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline“) entsprechend FDA-Empfehlung. • Änderung des sekundären Wirksamkeitseindpunkts („Anteil mit stabilen oder verbesserten eGFR-Werten gegenüber Baseline“) zu einem kombinierten Endpunkt („Anteil mit kombiniertem Nierenendpunkt ($\leq 15\%$ eGFR-Rückgang)“ + „$\geq 50\%$ uPCR-Reduktion gegenüber Baseline“) entsprechend FDA-Empfehlung.
Version 4 vom 25.04.2024 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<p>Aktualisierung von Strategien zur Handhabung der ICE (COVID-19 entfernt, Änderung bei den ICE „Verbotene Medikation“ und „Rescue-Therapie“ zu MNAR anstelle von MAR) entsprechend FDA-Empfehlung.</p>

Abkürzungen: FDA: U.S. Food and Drug Administration; ICE: Interkurrentes Ereignis; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe; MAR: Missing at Random; MNAR: Missing Not at Random; SGLT2: Sodium-Glucose-Cotransporter-2; uPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie VALIANT

Intervention	Kontrolle
Doppelblinde, randomisiert kontrollierte Behandlungsphase (26 Wochen)	
<p>Pegcetacoplan 2 x wöchentlich (Tag 1 und 4) s.c.¹⁾ als selbst-applizierte Infusion.</p> <p><u>Aufdosierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstdosis (Tag 1) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Jugendliche 35 bis < 50 kg: 648 mg (12 ml) ◦ Jugendliche 30 bis < 35 kg: 540 mg (10 ml) • Zweitdosis (Tag 4) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Jugendliche 35 bis < 50 kg: 810 mg (15 ml) ◦ Jugendliche 30 bis < 35 kg: 540 mg (10 ml) <p><u>Erhaltungsdosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene²⁾ bzw. Jugendliche ≥ 50 kg: 1.080 mg (20 ml) • Jugendliche (35 bis < 50 kg): 810 mg (15 ml) • Jugendliche (30 bis < 35 kg): 648 mg (12 ml) <p>Pegcetacoplan wird als Dauertherapie angewendet.</p>	<p>Placebo Wie bei Intervention, ohne den aktiven Wirkstoff.</p>
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antikörpertherapien (Rituximab, Belimumab)³⁾ • Komplementinhibitoren (einschl. aber nicht beschränkt auf Eculizumab und/oder Ravulizumab)³⁾ <p>Erlaubte Begleitmedikation⁴⁾⁵⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAS-Inhibitoren⁶⁾ (z. B. ACEi, ARB) • SGLT2-Inhibitoren • Immunsuppressiva (z. B. MMF, Cyclophosphamid) • Systemische Kortikosteroide bis maximal 20 mg/Tag • Rescue-Therapie (z. B. C5-Inhibitor, hochdosierte Kortikosteroide) 	

¹⁾ Infusion erfolgt mit einer handelsüblichen Infusionspumpe mittels Spritzensystem in die Bauch-, Oberschenkel- oder Oberarmregion durch Selbstapplikation der Patientinnen und Patienten (mit Ausnahme der 1. Dosis). Hierfür erhalten die Personen eine Schulung (und demonstrieren anschließend die Selbstapplikation) in der ersten Behandlungswoche.

²⁾ Gewichtsunabhängig; keine Aufdosierung erforderlich.

³⁾ Behandlung war innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor der Screening-Phase und für die gesamte Studiendauer verboten.

⁴⁾ Stabiles Behandlungsschema für mind. 12 Wochen vor Randomisierung erforderlich.

⁵⁾ Im Falle einer Gabe von Immunsuppressiva aufgrund einer Transplantation oder bei einer notwendigen Rescue-Therapie (Kreatinin-Anstieg $\geq 2 \times$ Baseline) kann von dieser Vorgabe abgewichen werden, jedoch kann hierdurch unter Umständen ein Ausschluss aus der Studie erfolgen.

⁶⁾ Gemäß Fachinformation soll Pegcetacoplan in Kombination mit RAS-Inhibitoren angewendet werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt.

Abkürzungen: ACEi: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; MMF: Mycophenolatmofetil; RAS: Renin-Angiotensin-System; s. c.: subkutan; SGLT2: Sodium-Glucose-Cotransporter-2.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie VALIANT

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
Proteinurie ¹⁾	Morbidität	Ja	Nein ²⁾
eGFR		Ja	Nein ³⁾
Kombinierter Nierenendpunkt		Ja	Nein
C3c-Färbung		Ja	Nein
Serum-C3-Konzentration		Ja	Nein
Fatigue (FACIT-Fatigue und Peds FACIT-F)		Ja	Nein
WPAI:SHP (Frage 6)		Ja	Nein
EQ-5D-VAS		Ja	Nein
PGI-C		Ja	Nein
KDQOL-36		Lebensqualität	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Der primäre Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt (s. Kapitel 2.3.2).

³⁾ Aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life instrument – 36 items; Peds FACIT-F: Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WPAI:SHP: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die während der Studie VALIANT aufgetreten Todesfälle jeglicher Ursache wurden im Rahmen der „Sicherheit“ kontinuierlich ab Gabe der ersten Studienmedikation für die Sicherheitspopulation erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen. Der Endpunkt wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Proteinurie

Der Endpunkt „Proteinurie“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Da es sich um den primären Endpunkt handelt, wird dieser aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der primäre Endpunkt „Proteinurie“ wird in der Studie VALIANT anhand des Verhältnisses der Protein- zu Kreatinin-Konzentration im Urin (Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (uPCR)) erfasst und in der Einheit g/g oder mg/g aus dem ersten Morgenurin (FMU) gemessen. Sie ist ein Maß für die Durchlässigkeit der glomerulären Filtrationsbarriere und spiegelt somit die Integrität der Nierenfilterfunktion wider.

Der Baseline-Wert der uPCR wird als Durchschnitt der uPCR-Messungen aus mindestens 6 der 9 FMU-Proben berechnet, die zwischen Beginn des Screenings und einschließlich Tag 1 entnommen wurden. Die zur Berechnung des Baseline-Werts verwendeten uPCR-Werte sollten aus Proben stammen, die an Tag -2, Tag -1 und vor der Dosierung an Tag 1 entnommen wurden. In Fällen, in denen weniger als 6 Proben vorlagen, wird dennoch der Durchschnitt aller entnommenen Proben verwendet. Folgerhebungen des FMU wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen separat gesammelt. Die 3-fachen Proben sollten innerhalb 1 Woche vor oder nach der jeweiligen Visite erfolgen (in Woche 24–26 innerhalb von 3 Tagen vor oder nach der Visite). Neben den planmäßigen Probenentnahmen wurde in Woche 25 eine zusätzliche 3-fache FMU-Probe entnommen. Der uPCR-Wert für Woche 26 wurde dann als Durchschnitt der uPCR-Messwerte von mindestens 6 der 9 FMU-Proben berechnet, die in Woche 24, 25 und 26 entnommen wurden. Der FMU sollte nach einer mindestens 6-stündigen Ruhephase, ggf. angepasst bei atypischen Schlafzyklen, gesammelt werden. Bei wiederholtem Eintreten der Menstruationsblutung während der 3-tägigen Sammlungszeit sollten die Tage adjustiert werden, um dies möglichst zu vermeiden. In Fällen, in denen weniger als 3 Proben entnommen wurden, wird dennoch der Durchschnitt aller entnommenen Proben verwendet.

Der pU legt für den Endpunkt „Proteinurie“ in der Operationalisierung uPCR, basierend auf log-transformierten FMU-uPCR Werten, folgende Auswertungen vor:

- Veränderung der FMU-uPCR zu Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Personen mit ≥ 50 % Reduktion in der FMU-uPCR in Woche 26 gegenüber Baseline
- Anteil der Personen mit FMU-uPCR $< 0,88$ g/g in Woche 26

Post hoc wertet der pU die Ergebnisse getrennt für C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) aus.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Die Verwendung von mindestens 6 Baseline-Werten inklusive der Werte aus den Proben zu Tag -2, -1 und 1 (vor erster Dosierung) scheint hinfällig, wenn 4 oder mehr Proben fehlen. In diesem Fall können im ungünstigsten Fall lediglich Werte in die Analyse eingehen, die bis zu 70 Tage vor Randomisierung entnommen wurden. Eine erhebliche Verlängerung der Beobachtungszeit wäre die Folge. Es ist unklar, wie viele Personen in den jeweiligen Armen davon betroffen sind, wodurch eine abschließende Beurteilung der Relevanz nicht erfolgen kann. Der primäre Endpunkt wird, wie im Studienprotokoll präspezifiziert und getrennt nach AWG A und B durch kontinuierliche Auswertungen mittels „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) der log-transformierten Daten, im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt. Zusätzlich werden die Auswertungen für die Gesamtpopulation aus Transparenzgründen im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombezug dar und wird demnach als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Die Schwere der Proteinurie kann gemeinsam mit der Nierendysfunktion (gemessen über eGFR) zur Therapieentscheidung bei C3G und IC-MPGN herangezogen werden [7, 14]. Gleichermäßen weist die „European Medicines Agency“ (EMA) [8] darauf hin, dass die Reduktion der Proteinurie in Kombination mit klinisch relevanten Nierenfunktionsendpunkten, wie Veränderung der eGFR oder „End-Stage Renal Disease“-Ereignisse, zu bewerten ist, da letztere eine stärkere Korrelation mit renalen Ereignissen aufweist als die Proteinurie [13]. Der pU verweist auf verschiedene Publikationen, darunter die Stellungnahme der „Deutschen Gesellschaft für Nephrologie“ (DGfN) und ein Delphi-Konsensusreport, welche die Relevanz der Proteinurie neben der eGFR zur Beurteilung der Therapiesteuerung und deren Reduktion als Erhalt der Nierenfunktion beschreiben [5, 6]. Von Seiten des pU wurden keine Surrogat-Endpunkte eingereicht, ferner wurden keine adäquaten Studien vorgelegt, die für eine Surrogatvalidierung angemessen erscheinen. Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

eGFR

Der Endpunkt „eGFR“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Aufgrund der Einschätzung der EMA zur Bedeutung der eGFR hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse des primären Endpunkts „Proteinurie“, werden die Ergebnisse aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde auf Basis der Serumkreatinin-Konzentration berechnet. Die Berechnung erfolgte bei Erwachsenen mittels CKD-EPI-Formel (2009, 2020) unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und Körpergröße und bei Kindern und Jugendlichen mittels Bedside-Schwartz-Gleichung (2009), lediglich unter Einbezug der Körpergröße. Entscheidend ist hierbei das Alter der Teilnehmenden zu Studienbeginn. Während der Studienlaufzeit wird diese Gleichung auch bei Überschreiten der Altersgrenze der Jugendlichen zu Erwachsenen beibehalten.

Ein höherer eGFR-Wert entspricht einer besseren glomerulären Filtration. In der Studie VALIANT wurde die Veränderung der eGFR von Baseline zu Woche 26 untersucht. Als Baseline-Wert wurde die letzte nicht-fehlende Messung (mittels Blutentnahme) vor der 1. Dosis herangezogen. Präspezifiziert waren kontinuierliche Auswertungen mittels MMRM zur Veränderung der eGFR bis Woche 26 gegenüber Baseline. Diese Auswertungen wurden mit dem Studienbericht für die Gesamtpopulation und zudem post hoc getrennt für C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) vorgelegt. Es wurde zusätzlich folgende Post-hoc-Auswertung eingereicht: Anteil der Personen mit stabiler oder verbesserter eGFR ($\leq 15\%$ Reduktion) gegenüber Baseline zu Woche 26.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist unklar, ob die CKD-EPI-Formel aus dem Jahr 2009 – mit dem Faktor „Ethnizität“ – oder die überarbeitete Version aus dem Jahr 2021 ohne diesen Koeffizienten verwendet wurde, da der pU Referenzen für beide Versionen angibt. Es werden die im Studienprotokoll präspezifizierten kontinuierlichen Auswertungen der Gesamtpopulation sowie die post hoc entsprechend der AWG A (C3G) und B (IC-MPGN) separat dargestellten kontinuierlichen Analysen mittels MMRM im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Untersuchungen zur Surrogatvalidierung werden durch den pU nicht vorgelegt. In Bezugnahme auf die Ausführungen der EMA und zu den vom pU zum primären Endpunkt „Proteinurie“ dargelegten Ausführungen wird der Endpunkt zur Interpretation der diesbezüglichen Ergebnisse zusätzlich im Anhang dargestellt. Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

Kombinierter Nierenendpunkt

Der Endpunkt „Kombinierter Nierenendpunkt“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie VALIANT wurde mittels des kombinierten Nierenendpunkts der Anteil an Personen mit einer eingeschränkten Reduktion der eGFR bei gleichzeitig mindestens einer Halbierung der uPCR erfasst. Die Erhebung der beiden Teilkomponenten erfolgte wie unter den Endpunkten „Proteinurie“ und „eGFR“ beschrieben.

Es wurde die folgende präspezifizierte Responderanalyse vorgelegt: Anteil der Personen mit $\leq 15\%$ eGFR-Reduktion und $\geq 50\%$ uPCR-Reduktion gegenüber Baseline.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Einschränkungen bezüglich der Operationalisierung der Proteinurie sind der entsprechenden Endpunktbeschreibung zu entnehmen.

Patientenrelevanz und Validität

Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, sollten alle eingehenden Einzelkomponenten als patientenrelevant erachtet werden. Beide Endpunkt-komponenten stellen im vorliegenden Fall jedoch Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und werden demnach als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Zusätzlich liegt keine Rationale für die gewählten Schwellenwerte vor. Die Endpunkte „Proteinurie“ und „eGFR“ werden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt. Eine Darstellung des kombinierten Endpunkts erfolgt nicht. Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

C3c-Färbung

Der Endpunkt „C3c-Färbung“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Nierenbiopsien werden gemäß dem Standard des Studienzentrums durchgeführt und zentral verblindet bewertet. Als Baseline-Nierenbiopsie diene entweder eine während des Screenings entnommene Probe oder eine historische Biopsie, die innerhalb von 28 Wochen vor der Randomisierung entnommen wurde, wenn diese durch das zentrale Pathologielabor als angemessen beurteilt wurde. Eine Biopsie zu Woche 26 war verpflichtend, sofern bereits eine Baseline-Biopsie vorlag. Jugendliche waren nicht zu einer Biopsie zu Baseline verpflichtet, zudem war eine lokale Genehmigung für eine Nierenbiopsie bei unter 18-Jährigen erforderlich.

Die Behandlung der entnommenen Proben ist einem Pathologie-Manual zu entnehmen, das für die Bewertung jedoch nicht vorlag. Laut Modul 4 werden die bei der Nierenbiopsie gewonnenen Gewebe in einem Labor mit speziellen Farbstoffen behandelt, welche an C3c binden. Für die zentrale Auswertung der C3c-Färbung wurden Berichte, Bildmaterial und ggf. Gewebeproben angefordert; die genaue Rolle dieser Unterlagen bei der Bestimmung der Färbungsintensität ist jedoch nicht näher beschrieben.

Die C3c-Färbungsintensität wird auf einer semiquantitativen Skala von 0 bis 4+ (0: keine Ablagerung; 4+: sehr starke Ablagerung) eingeschätzt. Je stärker die Färbung, desto höher die C3c-Menge im Gewebe. Daraus wiederum lassen sich laut pU Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität ziehen.

Eine Auswertung bei vorhandener Baseline-Nierenbiopsie war geplant als Anteil an Personen, die eine Abnahme der C3c-Färbung um mindestens 2 Intensitätsstufen in der Nierenbiopsie gegenüber dem Baseline-Wert zeigten. Post hoc wertet der pU zusätzlich den Anteil an Personen ohne C3c-Färbung in Woche 26 gegenüber Baseline aus und stellt die Ergebnisse getrennt für C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) dar.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht in Gänze nachvollziehbar. Es finden sich keine Angaben zu den verwendeten Färbestoffen und Methoden der Färbung bzw. Bewertung. Das angegebene Pathologie-Manual wurde nicht vorgelegt.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt stellt einen histologischen Parameter ohne direkten Symptombefund dar. Er dient der Diagnose und Klassifizierung und wird demnach als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Studien zur Surrogatvalidierung legt der pU nicht vor. Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Serum-C3-Konzentration

Der Endpunkt „Serum-C3-Konzentration“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Für die Bestimmung der Serum-C3-Konzentration wird eine Serum-Blutprobe entnommen und im Labor analysiert. Laut pU kann eine erniedrigte C3-Konzentration im Blutserum auf eine gesteigerte Komplementaktivierung und somit auf eine aktive Krankheitsphase hinweisen, da eine übermäßige Aktivierung von C3 zu einer Ablagerung von dessen Abbauprodukten in den Nierenkörperchen führt.

Der Serum-C3-Wert zu Baseline wird als Durchschnitt aus bis zu zwei C3-Messungen vor und einschließlich Tag 1 berechnet. Der Serum-C3-Wert in Woche 26 wird als Durchschnitt aus bis zu zwei C3-Messungen vor und einschließlich des Werts aus Woche 26 berechnet, frühestens jedoch ab Woche 20. Ein Labor-Manual zur Probengewinnung und -lagerung liegt vor [1], die Referenzwerte werden mit 90 bis 180 mg/dl angegeben. Es wird angenommen, dass der Wert von 90 mg/dl als untere Normgrenze (LLN) betrachtet wird.

Eine Auswertung des Serum-C3-Spiegels erfolgte lediglich für Personen, die einen Serum-C3-Wert zu Baseline unterhalb LLN hatten. Personen mit Serum-C3-Werten zu Woche 26 größer oder gleich LLN wurden als Responder gewertet, Personen mit Serum-C3-Werten kleiner als LLN wurden als Non-Responder eingestuft.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Unklar ist, nach welchen Kriterien Serum-C3-Messungen zur Berechnung des Werts zu Baseline bzw. zu Woche 26 herangezogen oder nicht berücksichtigt wurden.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und wird demnach als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Studien zur Surrogatvalidierung legt der pU nicht vor. Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Fatigue (FACIT-Fatigue und Peds FACIT-F)

Der Endpunkt „Fatigue“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund zu geringer und teils stark differenzieller Rücklaufquoten nicht berücksichtigt. Zusätzlich ergibt sich eine unklare Validität der gepoolten Ergebnisauswertungen des FACIT-Fatigue gemeinsam mit dem Peds FACIT-F.

Operationalisierung

Beschreibung

Fatigue wurde in der Studie VALIANT mittels

- FACIT-Fatigue (Version 4) für Erwachsene und
- Peds FACIT-F (Version 1) für Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren

erhoben.

Der „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale“ (FACIT-Fatigue) ist ein Fatigue-spezifisches Modul des „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System“ (FACIT). Der FACIT-Fatigue und der für Kinder zwischen 8 und 17 Jahren vorgelegte „Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue“ (Peds FACIT-F) erfassen die Intensität/Qualität (Version für Erwachsene) bzw. Häufigkeit (pädiatrische Version) der Fatigue, deren Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten und auf die Funktion in der vergangenen Woche anhand von jeweils 13 Items. Die Items unterscheiden sich zwischen den Instrumenten in Reihenfolge, Formulierung, Schwerpunktsetzung und Antwortoptionen.

Die Patientinnen und Patienten beantworten die Items in beiden Instrumenten auf einer 5-Punkte-Likert-Skala, wobei die Antwortoptionen des FACIT-Fatigue die Intensität/Qualität der Ausprägung von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr schwer“) messen, während die Antwortoptionen des Peds FACIT-F die Häufigkeit der Ausprägung erfassen (0 = „nie“; 4 = „immer“). Negativ formulierte Items werden in beiden Versionen laut Auswertungsbogen invertiert.

Der FACIT-Fatigue sieht die Berechnung eines Gesamtscores vor. Die Berechnung von Domänenscores ist nicht beschrieben. Der Gesamtscore des FACIT-Fatigue berechnet sich aus der Summe der vorhandenen Antworten multipliziert mit 13 und wird anschließend durch die Anzahl der tatsächlich beantworteten Items geteilt. Bei fehlenden Werten wird über den Mittelwert der vorhandenen Werte proratiert. Zur Berücksichtigung des Fragebogens für die Auswertung mussten

mindestens 50 % der Items beantwortet worden sein. Entsprechend ergibt sich ein FACIT-Fatigue-Score zwischen 0 und 52 Punkten.

Die vorgelegte Version des Peds FACIT-F sieht ebenfalls die Berechnung eines Gesamtscores vor, beinhaltet jedoch auch 2 Domänenscores:

- Tiredness (11 Items mit einem Score von 0 bis 44)
- Energy (2 Items mit einem Score von 0 bis 8)

Die Domänen werden im Anschluss addiert und ergeben den Gesamtscore, welcher ebenfalls zwischen 0 und 52 Punkte umfassen kann. Die Berechnung des Gesamtscores erfolgt unter Berücksichtigung der 2 Domänen analog zur Vorgehensweise des FACIT-Fatigue.

Bei beiden Instrumenten zeigen höhere Werte geringere Beeinträchtigungen an.

Präspezifiziert waren für FACIT-Fatigue und Peds FACIT-F kontinuierliche Auswertungen mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) für die Gesamtpopulation. Diese Auswertungen wurden mit dem Studienbericht instrument- bzw. altersübergreifend (gepoolt) sowie zusätzlich altersspezifisch (anhand der jeweils angewendeten FACIT-Instrumente getrennt voneinander) vorgelegt. Zudem wurden post hoc für die AWG getrennte kontinuierliche Analysen mittels ANCOVA sowie Responderanalysen zum Anteil der Personen mit Verschlechterung bzw. Verbesserung von Baseline zu Woche 26 eingereicht. Als Responsekriterium für eine Verschlechterung/Verbesserung wurde ein relevanter Schwellenwert von $\geq 7,8$ Punkten ($\cong 15\%$ der Skalenspannweite) der jeweiligen Gesamtscores angewendet. Die post hoc durchgeführten Auswertungen liegen ausschließlich instrument- bzw. altersübergreifend (gepoolt) vor.

Bewertung

Die Operationalisierung des FACIT-Fatigue und des Peds FACIT-F ist weitestgehend nachvollziehbar.

Die präspezifizierten Auswertungen zur AWG-übergreifenden Gesamtpopulation eignen sich neben der Einschränkung hinsichtlich der Bezugspopulation nicht für die Nutzenbewertung, da niedrige Rücklaufquoten ($< 70\%$) und teils stark differenzielle Rückläufe zwischen den Armen zum einzigen post-Baseline-Erhebungszeitpunkt (siehe Kapitel 2.4) zu Woche 26 vorliegen. Die post hoc eingereichten Analysen liegen nur altersübergreifend gepoolt vor (siehe „Validität“).

Grundsätzlich werden AWG-spezifische Auswertungen (gegenüber solchen zur Gesamtpopulation) für die vorliegende Nutzenbewertung bevorzugt. Diese erfolgten post hoc, jedoch ausschließlich instrument- bzw. altersübergreifend gepoolt. Aufgrund unklarer Validität können die instrument-übergreifenden Auswertungen jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe „Validität“).

Es fehlen zudem Angaben, in welcher Reihenfolge die Instrumente der „Patient-Reported Outcomes“ (PRO) administriert wurden. Es ist daher unklar, ob und welchen Einfluss die möglicherweise zuvor erhobenen PRO auf das Ausfüllen der vorliegenden Instrumente hatten.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Fatigue“ wird als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des FACIT-Fatigue für Erwachsene wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird in den zugrundeliegenden AWG als valide eingeschätzt.

Für den Peds FACIT-F werden verschiedene Versionen beschrieben. Der ursprüngliche Peds FACIT-F umfasst 11 Items und sieht die Berechnung eines Gesamtscores von 0 bis 44 vor. Dieser wurde in einer Studie bei insgesamt 159 US-amerikanischen Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 18 Jahren (mit unterschiedlichen Krebserkrankungen (überwiegend Leukämie und Hirntumore))

entwickelt und validiert [15]. Validierungsstudien des Peds FACIT-F in der Indikation der Nierenerkrankungen konnten nicht identifiziert werden und eine Übertragbarkeit des Konstrukts „Fatigue“ bei Tumorerkrankungen auf C3G (AWG A) bzw. IC-MPGN (AWG B) wird durch den pU nicht dargelegt. Es kann jedoch angenommen werden, dass Fatigue ein über verschiedene chronische Erkrankungen hinweg konsistentes Konstrukt darstellt, sodass auch beim Peds FACIT-F von einer gewissen Übertragbarkeit auf C3G (AWG A) bzw. IC-MPGN (AWG B) auszugehen ist.

In der vorliegenden Studie wird jedoch eine Version des Peds FACIT-F mit 13 Items und einem Gesamtscore von 52 Punkten angewendet, der somit nicht mit der Original-Validierungsstudie übereinstimmt. Die verwendete Version entspricht der offiziell gelisteten Version der FACT-Gruppe [9], nicht jedoch dem Instrument der oben beschriebenen Validierungsstudie (11 Items; Gesamtscore zwischen 0 und 44 Punkte). Referenzen, welche die Änderung zu einer Version mit 13 Items erklären und diese analog zur ursprünglichen Version des Peds FACIT-F validieren, wurden nicht vorgelegt. Für den Peds FACIT-F mit 13 Items liegen ausschließlich linguistische Validierungsstudien [10] vor. Es fehlen jedoch Informationen zur Validität der inhaltlichen Änderungen gegenüber der Originalversion.

Abschließende Aussagen zur Validität der vom pU verwendeten Version des Peds FACIT-F mit 13 Items sind auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht möglich.

Darüber hinaus liegen keine Referenzen vor, die eine Poolung der beiden FACIT-Fragebögen (FACIT-Fatigue für Erwachsene, Peds FACIT-F für 12- bis 17-Jährige) validieren, während gleichzeitig Hinweise auf relevante Unterschiede zwischen den beiden Instrumenten bestehen. Zwar gibt es mehrere vergleichbare Items in beiden Fragebögen, jedoch unterscheiden sich insbesondere die Antwortoptionen (Intensität/Qualität vs. Häufigkeit) zwischen FACIT-Fatigue und Peds FACIT-F. Ein weiterer Unterschied ist die unterschiedliche Auswertung über einen Gesamtscore (FACIT-Fatigue) und über 2 Domänenscores (Peds FACIT-F) (siehe „Operationalisierung“). In der Gesamtschau ist demnach unklar, ob eine Messäquivalenz beider Instrumente vorliegt. Eine gepoolte Auswertung erscheint daher nicht sachgerecht. Aufgrund des Fehlens von adäquaten instrument- bzw. altersspezifischen Auswertungen und den zu geringen Rückläufen in den jeweiligen AWG, werden die Ergebnisse dieses Endpunkts nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

WPAI:SHP (Frage 6)

Der Endpunkt „WPAI:SHP (Frage 6)“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund zu geringer Rückläufe nicht berücksichtigt. Zusätzlich weist der WPAI:SHP Überschneidungen mit dem KDQOL-36 auf.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem“ (WPAI:SHP) dient als Instrument zur krankheitsspezifischen Erfassung der selbstberichteten Beeinträchtigungen im Arbeitsleben bei Erwachsenen und enthält zudem eine Frage zur Beeinträchtigung anderer täglicher Aktivitäten. Der Fragebogen umfasst 6 Fragen, die die Arbeitsproduktivität insgesamt (5 Fragen) und die Einschränkung bei täglichen Aktivitäten (1 Frage) der letzten 7 Tage erfragen [19].

Die spezifischen Fragen und Antwortoptionen des WPAI:SHP umfassen:

1. Berufstätigkeit (ja vs. nein).
2. Versäumte Arbeitsstunden bedingt durch die C3G oder IC-MPGN (Anzahl Stunden).
3. Versäumte Arbeitsstunden bedingt durch andere Gründe (Anzahl Stunden).
4. Arbeitsstunden pro Woche (Anzahl Stunden).
5. Auswirkung der C3G/IC-MPGN auf die Arbeitsproduktivität (11-Punkte-Skala).
6. Auswirkung der C3G/IC-MPGN auf tägliche Aktivitäten, ausgenommen Berufstätigkeit (11-Punkte-Skala).

Die Abstufung der 11-Punkte-Skala der Frage 6 umfasst „0 = C3G/IC-MPGN hat keine Auswirkung auf meine täglichen Aktivitäten“ bis „10 = C3G/IC-MPGN hat mich völlig an meinen täglichen Aktivitäten gehindert“. Für die Fragen 1–5 kann ein Gesamtscore gebildet werden.

Die post hoc durchgeführten Auswertungen zur Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten (Frage 6) wurden durchgeführt, indem der Wert der 10-stufigen Skala (0 bis 10) direkt übernommen wurde. Höhere Werte zeigen eine stärkere Verringerung der Produktivität und der täglichen Aktivitäten an. Präspezifiziert waren kontinuierliche Auswertungen mittels ANCOVA der Fragen 1–5 (nicht jedoch Frage 6) durch Berechnung des Gesamtscores. Post hoc wurden für Frage 6 des WPAI:SHP kontinuierliche Analysen mittels ANCOVA sowie Responderanalysen zum Anteil der Personen mit Verschlechterung/Verbesserung von Baseline zu Woche 26 eingereicht. Als Responsekriterium für eine Verschlechterung/Verbesserung wurde ein relevanter Schwellenwert von $\geq 1,5$ Punkten ($\cong 15$ % der Skalenspannweite) des WPAI:SHP angewendet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Der Endpunkt kann für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden, da die Rücklaufquoten zum einzigen post-Baseline-Erhebungszeitpunkt (siehe Kapitel 2.4) zu Woche 26 zu gering sind (< 70 %). Zusätzlich bestehen erhebliche Diskrepanzen in den angegebenen Rückläufen zwischen Studienbericht (Pegcetacoplan: 16 (25,4 %) vs. Placebo: 18 (29,5 %)) und Modul 4 (53 (84,1 %) vs. 56 (91,8 %)) innerhalb der Gesamtpopulation zu Woche 26. Für die oben genannten Diskrepanzen werden durch den pU keine Erklärungen vorgelegt.

Es fehlen zudem Angaben, in welcher Reihenfolge die PRO-Instrumente administriert wurden. Es ist daher unklar, ob und welchen Einfluss die möglicherweise zuvor erhobenen PRO auf das Ausfüllen des vorliegenden Instruments hatten.

Patientenrelevanz

Es handelt sich um ein Instrument zur Messung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und täglichen Aktivitäten. Die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung (Frage 6) adressiert im Gegensatz zu den anderen 5 Fragen einen patientenrelevanten Aspekt, sodass die Domäne als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen wird.

Validität

Bei Frage 6 handelt es sich um ein Einzelitem eines insgesamt 6 Fragen umfassenden Fragebogens. Es konnten keine Untersuchungen zur Validität für Frage 6 identifiziert werden. In der vorliegenden Studie wird davon ausgegangen, dass das Einzelitem augenscheinlich dazu geeignet ist, das Konstrukt der subjektiven Alltagseinschränkungen im Zuge der Erkrankung zu erfassen (Augenscheininvalidität).

Frage 6 des WPAI:SHP weist inhaltliche Überschneidungen mit dem KDQOL-36 auf. Die global formulierte Frage wird über mehrere Items des KDQOL-36 (bspw. Items 4, 5, 12, 31) als Teilaspekte der physischen, psychischen und sozialen Dimension ebenfalls abgebildet.

EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund zu geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der selbsteingeschätzte allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie VALIANT mittels „European Quality of Life 5-Dimension 5-Level“ (EQ-5D-5L) erhoben. Die verwendete visuelle Analogskala des EQ-5D-5L (EQ-5D-VAS) erfasst den aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 („denkbar bester Gesundheitszustand“) bis 0 („denkbar schlechtester Gesundheitszustand“).

Präspezifiziert waren kontinuierliche Auswertungen mittels ANCOVA. Diese Auswertungen wurden mit dem Studienbericht indikations- und altersübergreifend (gepoolt) vorgelegt. Zudem wurden post hoc mit Modul 4 kontinuierliche Analysen mittels ANCOVA sowie Responderanalysen zum Anteil der Personen mit Verschlechterung bzw. mit Verbesserung von Baseline bis bzw. zu Woche 26 indikationsspezifisch und altersübergreifend eingereicht. Als Responsekriterium für eine Verschlechterung/Verbesserung wurde ein Schwellenwert von ≥ 15 Punkten ($\pm 15\%$ der Skalenspannweite) auf der EQ-5D-VAS angewendet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Der Endpunkt kann für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden, da die Rücklaufquoten zum einzigen post-Baseline-Erhebungszeitpunkt (siehe Kapitel 2.4) zu Woche 26 zu gering sind ($< 70\%$).

Die EQ-5D-VAS ist für Erwachsene konzipiert. In der Studie VALIANT erfolgte die Erhebung auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe „Validität“).

Es fehlen Angaben, in welcher Reihenfolge die PRO-Instrumente administriert wurden. Es ist daher unklar, ob und welchen Einfluss die möglicherweise zuvor erhobenen PRO auf das Ausfüllen des vorliegenden Instruments hatten.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität der EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird in den zugrundeliegenden AWG als valide eingeschätzt. Die Verwendung der EQ-5D-VAS für Erwachsene auch bei Kindern und Jugendlichen erscheint aufgrund geringfügiger Unterschiede in der Formulierung im Vergleich zur Kinder- und Jugendversion (EQ-5D-Y-VAS) als adäquat.

PGI-C

Der Endpunkt „PGI-C“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Validität und damit verbundener fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die vorliegende Version des „Patient Global Impression of Change“ (PGIC) sollte in der Studie VALIANT gemäß pU die patientenberichtete Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands seit Behandlungsbeginn erheben. Der PGIC bestand aus 1 Item: „Since the start of the study, my overall status is...“.

Die Selbsteinschätzung erfolgte auf einer 7-Punkte-Likert-Skala von 1 („very much improved“) bis 7 („very much worse“).

Die Auswertung des PGI-C erfolgte präspezifiziert ausschließlich deskriptiv zu Woche 26. Post hoc wurden Responderanalysen zum Anteil der Personen mit Verschlechterung/Verbesserung von Baseline zu Woche 26 eingereicht. Als Responsekriterium für eine Verschlechterung/Verbesserung wurde ein Schwellenwert von $\geq 1,05$ Punkten angewendet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar (siehe „Patientenrelevanz und Validität“).

Es fehlen Angaben, in welcher Reihenfolge die PRO-Instrumente administriert wurden. Es ist daher unklar, ob und welchen Einfluss die möglicherweise zuvor erhobenen PRO auf das Ausfüllen des vorliegenden Instruments hatten.

Patientenrelevanz und Validität

Einschätzungen der Patientinnen und Patienten zur Veränderung der jeweils eigenen erkrankungsspezifischen Symptomatik können als patientenrelevant eingeschätzt werden. Im vorliegenden Fall ist aufgrund der Fragestellung nach dem „overall status“ jedoch weder ein krankheitsspezifischer Bezug zur Symptomatik noch zum Gesundheitszustand allgemein erkennbar. Es kann daher nicht beurteilt werden, welche Inhalte durch diese Operationalisierung des PGI-C erfasst (bzw. nicht erfasst) werden. Eine Patientenrelevanz des Endpunkts scheint daher nicht sichergestellt.

2.3.3 Lebensqualität

KDQOL-36

Der Endpunkt „KDQOL-36“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie VALIANT wurde bei Personen im Alter von ≥ 12 Jahren der „Kidney Disease Quality of Life instrument – 36 items“ (KDQOL-36; Version 1) zur Erhebung der Lebensqualität eingesetzt. Der KDQOL-36 dient der Befragung von Erwachsenen und ist eine verkürzte Version des KDQOL-SF (Kidney Disease Quality of Life instrument – Short Form), der wiederum eine verkürzte Version des 134 Fragen umfassenden Fragebogens KDQOL ist [11, 12, 16].

Der KDQOL-36 setzt sich zusammen aus 24 krankheitsspezifischen Fragen zu Nierenerkrankungen und 12 Fragen des generischen „SF-12 Health Survey“ (SF-12).

Der krankheitsspezifische Teil des Fragebogens umfasst 3 von 8 Domänen des KDQOL-SF [11]:

- Symptome und Probleme (12 Items)
- Krankheitslast der Nierenerkrankung (4 Items)
- Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben (8 Items)

Der SF-12 (Version 1) dient als generischer Fragebogen der Erfassung von Symptomen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Er ist eine Kurzform des SF-36 und beinhaltet somit 12 der 36 Items [28].

Der SF-12 besteht aus den folgenden 2 Domänen:

- Physical Component Summary (PCS) mit 5 Subdomänen (7 Items)
- Mental Component Summary (MCS) mit 3 Subdomänen (5 Items)

Die Auswertung des SF-12 kann entweder über normbasierte T-Scores, in denen ein Wert von 50 einer externen Referenzpopulation entspricht, oder über die Berechnung von domänenspezifischen Summenscores zwischen 0 bis 100 erfolgen. Letztere liegen für die Nutzenbewertung vor.

Die Fragen des KDQOL-36 beziehen sich entweder auf die letzten 4 Wochen oder sind ohne zeitlichen Bezug. Die Items werden mithilfe einer 3- bis 6-Punkte-Likert-Skala oder Ja/Nein-Optionen abgefragt. Die Antworten aller Items werden in Scores überführt, die einen Wert von 0 bis 100 einnehmen, bei Ja/Nein-Items erfolgt ebenfalls eine Transformation auf diese Skala (0 = nein; 100 = ja). Pro Domäne des KDQOL-36 werden Summenscores gebildet, wobei ein höherer Wert jeweils für eine bessere Lebensqualität steht. Im KDQOL-36 werden insgesamt 5 Domänen (3 Domänen des KDQOL-SF, 2 Domänen des SF-12) und somit 5 Summenscores gebildet.

Darüber hinaus beschreibt der pU die Bildung eines Gesamtscores (Kidney Summary Score (KSS)), in welchen ausschließlich die 24 Items des krankheitsspezifischen Teils des KDQOL-36 einfließen. Diese werden auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert und anschließend alle 24 Items gemittelt. Präspezifiziert waren kontinuierliche Auswertungen mittels ANCOVA. Diese Auswertungen wurden ausschließlich für die Gesamtpopulation vorgelegt. Post hoc wurden zudem kontinuierliche Analysen mittels ANCOVA sowie Responderanalysen zum Anteil der Personen mit Verschlechterung/Verbesserung (15 % der Skalenspannweite) von Baseline zu Woche 26 für beide AWG und für die Gesamtpopulation eingereicht. Die Auswertung erfolgte präspezifiziert mittels Gesamtscore (KSS) sowie post hoc mittels domänenspezifischen Summenscores.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Der KDQOL-36 ist für Erwachsene konzipiert. In der Studie VALIANT erfolgte die Erhebung auch bei Kindern und Jugendlichen (siehe „Validität“).

Es fehlen Angaben, in welcher Reihenfolge die PRO-Instrumente administriert wurden. Es ist daher unklar, ob und welchen Einfluss die möglicherweise zuvor erhobenen PRO auf das Ausfüllen des vorliegenden Instruments hatten.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des KDQOL-36 wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird in den zugrundeliegenden AWG als weitestgehend valide eingeschätzt. Es ist jedoch einschränkend zu berücksichtigen, dass keine krankheitsspezifischen Validierungen vorliegen. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die Validierung bei Patientinnen und Patienten mit dialysepflichtigen Nierenerkrankungen erfolgte. In der Studie VALIANT sind Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion eingeschlossen. Aufgrund dessen kann es zu Deckeneffekten und einer eingeschränkten Änderungssensitivität in der vorliegenden Studienpopulation kommen, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist.

Die Bildung des Gesamtscores (KSS) ist laut dem Manual der Entwicklungsgruppe [18] nicht vorgesehen. Der pU reicht für den KSS jedoch eine Validierungsstudie [17] ein. In dieser wurde der KSS mittels Sekundärdatenanalyse auf Basis einer Datenbank zur Qualitätsmessung für Dialysekliniken von 58.851 Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ab 18 Jahren psychometrisch untersucht. Die dort untersuchte Konstruktvalidität mittels Bifaktormodell ergab Werte für Omega (ω_H) von 0,78 sowie zur „Explained Common Variance“ (ECV) von 0,68, welche knapp unter den oft genannten Schwellen für klare Eindimensionalität von $\omega_H > 0,80$ bzw. $ECV > 0,70$ lagen [20]. Da es sich bei der Validierungsstudie zudem nicht um eine randomisiert kontrollierte Studie handelt, wird die Aussagekraft des KSS für die vorliegenden AWG als eingeschränkt angesehen und deshalb ergänzend dargestellt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) umfassen in der Studie VALIANT jegliche ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), Symptome oder Erkrankungen, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament bestand oder nicht. Erhoben werden UE ab Unterzeichnung der Einwilligung bis zur Exitvisite. Berücksichtigt werden für die Sicherheitspopulation alle UE, die nach der ersten Medikationsgabe bis zu 56 Tage nach der letzten Dosisgabe entweder neu auftraten oder sich verschlechterten. Wurde ein UE für dieselbe Person mehr als einmal gemeldet, wird diese Person bei der Inzidenz für dieses UE nur einmal gezählt. Bei Personen, bei denen dasselbe UE in mehreren Schweregraden auftrat, wird bei der Analyse der Inzidenz nach Schweregrad das Auftreten des UE mit dem höchsten Schweregrad herangezogen. Bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation, wenn dies nach Woche 18 innerhalb der randomisierten kontrollierten Studienphase (RCP) erfolgte, sollte etwa 8 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine Nachkontrolle (Exitvisite) mit einer Sicherheitsnacherhebung erfolgen.

Die standardisierte Kodierung von UE erfolgte mittels „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA; Version 26.0) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT).

Die Klassifikation der UE nach Schweregrad erfolgte anhand folgender studieneigener Kriterien:

- Leicht: Das Ereignis verursacht leichte oder vorübergehende Beschwerden, die keine medizinische Intervention oder Behandlung erfordern; schränkt den Alltag nicht ein bzw. beeinträchtigt diesen nicht (z. B. Schlaflosigkeit, leichter Kopfschmerz).
- Moderat: Das Ereignis ist so belastend, dass es die täglichen Aktivitäten einschränkt oder beeinträchtigt; erfordert möglicherweise eine interventionelle Behandlung (z. B. fieberhafte Erkrankung, die eine orale Medikation erfordert).
- Schwer: Das Ereignis führt zu erheblichen Symptomen, die normale Alltagsaktivitäten unmöglich machen; kann eine Hospitalisierung oder invasive Maßnahmen erforderlich machen (z. B. Anämie, die eine Bluttransfusion erfordert).

Der pU gibt keine Begründung an, weshalb diese studieneigene Klassifizierung gewählt wurde. Es wird angegeben, dass die Schwere ein Maß für die Intensität eines UE ist. Ein UE kann eine hohe Intensität aufweisen, ohne jedoch als schwerwiegend eingestuft zu werden.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden Ereignisse definiert, die zu einem der folgenden Ereignisse führten:

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

Der pU legt post hoc zusätzliche Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von Progressionsereignissen für die AWG C3G und IC-MPGN vor:

- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT: Müdigkeit; Periphere Ödeme)
- SOC: Herzerkrankungen (PT: Linksherzinsuffizienz)
- SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (PT: Hyperkalzämie; Metabolische Azidose; Hyperlipidämie; Vitamin-D-Mangel; Hypophosphatämie)
- SOC: Untersuchungen (PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht; Bikarbonat erniedrigt; Cholesterin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht; Kalium im Blut erhöht)
- SOC: Nieren- und Harnwegserkrankungen (PT: Akutes Nierenversagen; Harninkontinenz; Nierenzyste; Nierenhämatom)
- SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Anämie)

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Eine Begründung für die studien-spezifische Einteilung der Schweregrade fehlt und die Operationalisierung ist nicht in Gänze nachvollziehbar. Als schwere UE werden in der Studie VALIANT u. a. Beeinträchtigungen klassifiziert, die normale Alltagsaktivitäten unmöglich machen. Gleichzeitig soll u. a. ein Ereignis als SUE gewertet werden, wenn eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit normale alltägliche Aktivitäten auszuführen vorliegt. Demnach sind Ereignisse zu Einschränkungen der alltäglichen Aktivitäten für schwere UE schwerwiegender bzw. eingegrenzter formuliert als für SUE. Dies kann dazu führen, dass einzelne UE, die als SUE gewertet werden, nicht gleichzeitig in die schweren UE eingehen und es im Vergleich zu anderen etablierten Schweregradierungen von UE zu einer Untererfassung der schweren UE kommen kann.

Es ist zudem unklar, ob UE für Personen, die nach Woche 18 die Studienmedikation abbrechen, ggf. länger als 26 Wochen erhoben wurden und ob für diese Personen möglicherweise ein längerer Beobachtungszeitraum vorlag. Ein Abbruch zu Woche 24 könnte so z. B. zu einer zusätzlichen Erhebung von 6 Wochen zu den 26 Wochen der RCP führen. Angaben zu den Beobachtungszeiten für die UE konnten nicht identifiziert werden.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung wird in der vorliegenden Studie grundsätzlich als valide eingeschätzt. Die Auswahl der Progressionsereignisse (SOC und PT) erfolgte post hoc. Es wurde keine Rationale vorgelegt und die Auswahl kann nicht nachvollzogen werden, da sich darunter auch Ereignisse befinden, die augenscheinlich auch mit der Studienmedikation zusammenhängen können (z. B. periphere Ödeme). Die Ergebnisse werden somit im Anhang dargestellt.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie VALIANT

Endpunkt	Studiensite	Screening	RCP ¹⁾			
		Wo -10 bis -2	Wo 1	Alle 4 Wo bis Wo 24	Wo 25	Wo 26
Todesfälle		kontinuierlich				
KDQOL-36		x				x
Fatigue (FACIT-Fatigue und Peds FACIT-F) ²⁾		x				x
WPAI:SHP (Frage 6) ²⁾		x				x
EQ-5D-VAS ²⁾		x				x
Unerwünschte Ereignisse		kontinuierlich				

¹⁾ Bei Abbruch der Studienmedikation vor dem Ende der RCP, sollen die verbleibenden Nachbeobachtungen weiter durchgeführt werden; bei Abbruch nach Woche 18 ist etwa 8 Wochen nach der letzten Dosis eine Abschluss-erhebung durchzuführen. Dies betrifft die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ und „Todesfälle“.

²⁾ Ergebnisse aufgrund zu geringer Anzahl in die Analyse eingehender Personen in einen oder beiden Armen zu Woche 26 nicht dargestellt (s. Kapitel 2.3).

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life instrument – 36 items; RCP: Randomisierte kontrollierte Studienphase; Wo: Woche; WPAI:SHP: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem.

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen basieren auf dem SAP der Studie VALIANT vom 27.06.2024 (Version 2.0) sowie dem zusätzlichem SAP-Addendum (Version 2.0) vom 10.02.2025, das Informationen zur Auswertung des finalen Datenschnitts zu Woche 52 bereitstellt.

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Personen, die in die Studie randomisiert wurden. Teilnehmende werden entsprechend der randomisierten Behandlungszuweisung analysiert.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Datenschnitte

Es liegen Datenschnitte sowohl zu Woche 26 (Interimsdatenschnitt) vom 20.06.2024 sowie zu Woche 52 (finaler Datenschnitt) vom 12.02.2025 vor.

Die Präspezifizierung des Interimsdatenschnitts (nach 26 Wochen) vom 20.06.2024 ist unklar, da dieser zwar im ursprünglichen Protokoll aus dem Jahr 2019 vorgesehen war, in Protokollversion 2 (Amendment 1) aus dem Jahr 2021 jedoch wieder gestrichen wurde. Da jedoch auf den finalen Datenschnitt mit Daten zur relevanten 26-wöchigen RCP zurückgegriffen wird, werden diesbezüglich keine Einschränkungen gesehen.

Zudem kam es laut Modul 4 im finalen Datenschnitt (vom 12.02.2025) gegenüber dem Interimsdatenschnitt (vom 20.06.2024) zu nachträglichen Datenbereinigungen, was in leicht erhöhten Fallzahlen und geringfügig veränderten, jedoch konsistenten Ergebnissen im PRO „KDQOL-36“ zu

Woche 26 im Placebo-Arm (44 Personen und 80,9 Punkte im Interimsdatenschnitt vs. 45 Personen und 80,5 Punkte im finalen Datenschnitt) sowie im Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ im Pegcetacoplan-Arm (53 Personen und 84,1 % im Interimsdatenschnitt vs. 54 Personen und 85,7 % im finalen Datenschnitt) resultierte.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Es wurden für die Studie VALIANT eine Vielzahl von Subgruppenanalysen präspezifiziert und eingereicht. Es zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Interaktionsterme ($p < 0,05$) in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Gemäß SAP waren für den in der Nutzenbewertung herangezogenen KDQOL-36 Analysen mittels ANCOVA präspezifiziert. Zusätzlich post hoc durchgeführte MMRM-Analysen bei lediglich 2 Messzeitpunkten bieten keine Zusatzinformation und werden daher nicht berücksichtigt. Post hoc werden zudem Responderanalysen unter Verwendung eines 15%igen Schwellenwerts und einer logistischen Regression vorgelegt. Es wurde sowohl die Verschlechterung als auch die Verbesserung von Baseline zu Woche 26 analysiert. Die Berücksichtigung der Kovariaten des Regressionsmodells für die Responderanalysen, das neben der Behandlung die Studien-Stratifizierungsfaktoren sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts umfasst, wurde lediglich bei der Domäne „Auswirkungen der Nierenkrankheit“ umgesetzt. Für alle anderen Domänen gibt der pU an, dass das Modell ohne Kovariate berechnet wurde.

Sowohl für die Teil- als auch die Gesamtpopulation liegen die kontinuierlichen Analysen mittels ANCOVA ausschließlich für den Gesamtscore (KSS) vor, aber nicht für die einzelnen Domänen des krankheitsspezifischen Teils und die Domänen „Physical Component Summary“ und „Mental Component Summary“ des SF-12. Diese Auswertung war präspezifiziert, eine Berücksichtigung lediglich des KSS wird jedoch nicht als sachgerecht eingeschätzt (siehe Kapitel 2.3.2). Es werden die Responderanalysen berichtet. Aufgrund des überwiegend langsam progredienten Verlaufs der Erkrankung sowie der hohen Baseline-Werte werden ausschließlich die Daten zur Verschlechterung für die Nutzenbewertung herangezogen.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Für den primären Endpunkt „Proteinurie“ (mittels uPCR) wurde das Estimands-Konzept verwendet, um den Umgang mit interkurrenten Ereignissen (ICE) und fehlenden Werten zu beschreiben. Dies wurde präspezifiziert auch auf die Auswertungen des KDQOL-36 angewendet.

Als ICE wurden definiert: Nierenersatztherapie (Dialyse und/oder Transplantation), Gabe verbotener Medikamente oder Rescue-Therapien sowie Behandlungsabbruch. Diese können, müssen aber nicht, zu fehlenden Werten führen.

Bei fehlenden Werten unterscheidet der pU zwischen nicht-monoton (d. h. ein beliebiges Fehlwertemuster) und monoton fehlenden Werten (d. h., wenn bei einer Person bei einer Visite ein uPCR-Wert fehlt, bedeutet dies, dass auch die uPCR-Werte bei allen nachfolgenden Visiten dieser Person fehlen). Bei nicht-monoton fehlenden Werten werden fehlende Werte zwischen zwei Visiten mithilfe der Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode unter der Annahme „Missing at Random“ (MAR) multipel imputiert. Bei monoton fehlenden Werten wird nach der Art des Auftretens des fehlenden Werts multipel imputiert.

Anschließend wird eine multiple Imputation für monoton fehlende Werte durchgeführt. Hierbei wurde zwischen dem Fehlen von Werten infolge von ICE sowie aufgrund anderer Gründe unterschieden.

Bei Auftreten einer Nierenersatztherapie (Dialyse und/oder Nierentransplantation) werden fehlende Daten auf Grundlage der ungünstigsten Veränderung aller Teilnehmenden über alle Visiten hinweg zuzüglich eines Zufallsfehlers imputiert („Missing Not at Random“ (MNAR)). Bei den übrigen ICE sowie auch bei monoton fehlenden Werten aus anderen Gründen als ICE, werden fehlende Daten auf der Grundlage der Copy-Reference-Imputation imputiert:

- a) Im Placebo-Arm werden die fehlenden Daten auf Grundlage der beobachteten Werte im Placebo-Arm imputiert (MAR).
- b) Im Pegcetacoplan-Arm werden Personen mit fehlenden Daten, die auf verbotene Medikamente, Rescue-Therapien oder einen Behandlungsabbruch zurückzuführen sind, auf Grundlage des Placebo-Arms imputiert (MNAR).
- c) Im Pegcetacoplan-Arm werden bei Personen mit fehlenden Daten, die nicht auf verbotene Medikamente, Rescue-Therapien oder einen Behandlungsabbruch zurückzuführen sind, diese auf Grundlage der beobachteten Werte des Pegcetacoplan-Arms imputiert (MAR).

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Das Imputationsvorgehen für den zu AWG A (C3G) herangezogenen PRO-Endpunkt „KDQOL-36“ erfolgte präspezifiziert analog zum Vorgehen des primären Endpunkts „Proteinurie“ und wird insgesamt als nur eingeschränkt angemessen bewertet. Im Gegensatz zum primären Endpunkt existieren für den KDQOL-36 lediglich 3 Messzeitpunkte (Baseline, Woche 26, Woche 52) und somit lediglich 2 Messzeitpunkte innerhalb der initialen 26-wöchigen RCP. Unklar ist das Imputationsvorgehen bei nicht-monoton fehlenden Werten. Ob Messzeitpunkte über die RCP hinaus berücksichtigt wurden, ist unklar. Falls nicht, ist davon auszugehen, dass bei nur 2 Messzeitpunkten in der RCP nicht-monoton fehlende Werte nur solche darstellen, bei denen die Baseline-Erhebung fehlt. Auch dazu wäre unklar, ob und auf welche Weise Baseline-Werte imputiert wurden. Außerdem ist unklar, ob und inwiefern das Imputationsvorgehen bei mehrfach fehlenden Werten (d. h., wenn Werte sowohl zu Baseline als auch zu Woche 26 fehlen) durchgeführt wurde. Diese Unklarheiten bei Imputation nicht-monoton fehlender Werte betreffen etwa 8 % der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 25; AWG-spezifische Angaben liegen nicht vor).

Zudem ist unklar, ob eine Imputation für fehlende Werte beim KDQOL-36 im Pegcetacoplan-Arm anhand von Werten aus dem Pegcetacoplan-Arm unter einer MAR-Annahme (siehe c)) adäquat ist, da keine Hintergründe zu den aus „anderen Gründen“ fehlenden Werten berichtet wurden. Diese Art von fehlenden Werten im AWG A (C3G) werden lediglich für die Gesamtpopulation berichtet und stellen gleichzeitig mit 21 % im Pegcetacoplan-Arm und 15 % im Placebo-Arm den höchsten Anteil der fehlenden Werte dar (siehe Tabelle 25). Eine Rationale für die geringen Rücklaufquoten bzw. den hohen Anteil fehlender Werte insgesamt für C3G (25,5 % im Pegcetacoplan-Arm bzw. 28,9 % im Placebo-Arm; siehe Tabelle 11) bei gleichzeitig wenigen Abbrüchen liegt nicht vor.

In der Gesamtschau weisen die Ergebnisse des KDQOL-36 in AWG A (C3G) durch den hohen Anteil an fehlenden Werten, den fehlenden Angaben zu „anderen Gründe“ bei ICE und durch die Ersetzung fehlender Werte insbesondere im Pegcetacoplan-Arm (c)) unter einer MAR-Annahme ein hohes Verzerrungspotential auf. Zudem ist anzumerken, dass auch Baseline-Imputationen vorgenommen wurden.

Das Vorgehen zum Umgang mit fehlenden Werten der post hoc durchgeführten Responderanalysen zum KDQOL-36 ist nicht beschrieben. Somit ist unklar, ob es dem oben beschriebenen Vorgehen laut SAP entspricht.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie VALIANT entsprechend der Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B)

Studie VALIANT	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
C3G (AWG A)	Unklar ¹⁾²⁾	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja ³⁾⁴⁾	Hoch
IC-MPGN (AWG B)	Unklar ¹⁾²⁾	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja ⁴⁾⁵⁾	Hoch

¹⁾ Die post hoc erfolgte Aufteilung in 2 Teilpopulationen – C3G (AWG A) bzw. IC-MPGN (AWG B) –, ohne eine diesbezüglich stratifizierte Randomisierung, kann insbesondere bei geringen Fallzahlen zu beobachtbaren und nicht beobachtbaren Imbalancen führen. Beobachtbare Imbalancen werden für das Verzerrungspotential in der Domäne „Sonstiges“ adressiert (s. Fußnote 3 für C3G bzw. Fußnote 5 für IC-MPGN).

²⁾ Für die Gesamtpopulation (s. Anhang) werden zur Randomisierung bei 11 % (Pegcetacoplan) bzw. 15 % (Placebo) der Patientinnen und Patienten schwere Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Stratifikationsfaktor „Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)“ berichtet. Es fehlen diesbezügliche AWG-spezifische Angaben und Angaben dazu, wie viele bzw. welche Baseline-Charakteristika davon betroffen sind. Die Auswirkungen auf das Verzerrungspotential sind unklar.

³⁾ In der C3G-Population liegen zu Baseline Imbalancen im Pegcetacoplan-Arm (N = 51) gegenüber dem Placebo-Arm (N = 45) hinsichtlich folgender Patientencharakteristika vor:

- Krankheitsmanifestationen:
 - Um 13 Prozentpunkte häufiger „Ödeme“ (67 vs. 53 %).
 - Um 13 Prozentpunkte häufiger „Fatigue“ (26 vs. 13 %).
 - Um 21 Prozentpunkte häufiger „Hoher Blutdruck“ (61 vs. 40 %).
 - Um 16 Prozentpunkte häufiger „Hyperlipidämie“ (43 vs. 27 %).
 - Um 13 Prozentpunkte häufiger „Nephrotisches Syndrom“ (51 vs. 38 %).
 - Um 13 Prozentpunkte häufiger „Verminderte GFR“ (35 vs. 22 %).
 - Zu berücksichtigen ist, dass für die aufgeführten Krankheitsmanifestationen keine eindeutigen Definitionen vorliegen.
 - Um 28 % höhere Proteinurie anhand FMU-uPCR (2.880 vs. 2.249 mg/g).
 - Um 28 % höhere Proteinurie anhand 24-Stunden-uPCR (3.719 vs. 2.908 mg/g).
 - Um 14 % niedrigeres mittleres eGFR-Niveau zu Baseline im Pegcetacoplan-Arm (78 vs. 91 ml/min/1,73 m²).
 - Um 23 % niedrigerer eGFR-Median zu Baseline im Pegcetacoplan-Arm (76,0 vs. 98,0 ml/min/1,73 m²).
- Diese Imbalancen deuten auf eine höhere Krankheitsmanifestation im Pegcetacoplan-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zu Baseline hin.

⁴⁾ Angaben zum Patientenfluss (Abbrüche, ICE, Beobachtungsdauer), Protokollverletzungen, Begleitmedikationen liegen entweder nicht oder lediglich auf Ebene der Gesamtpopulation vor. Ein verzerrender Einfluss kann nicht ausgeschlossen werden.

⁵⁾ In der IC-MPGN-Population liegen zu Baseline Imbalancen im Pegcetacoplan-Arm (N = 12) gegenüber dem Placebo-Arm (N = 16) hinsichtlich folgender Patientencharakteristika vor:

- Krankheitsmanifestationen:
 - Um 42 Prozentpunkte häufiger „Ödeme“ (92 vs. 50 %) im Pegcetacoplan-Arm.
 - Um 12 Prozentpunkte häufiger „Fatigue“ (25 vs. 13 %) im Pegcetacoplan-Arm.
 - Um 25 Prozentpunkte häufiger „Hämaturie“ (50 vs. 75 %) im Placebo-Arm.
 - Um 36 Prozentpunkte häufiger „Hoher Blutdruck“ (33 vs. 69 %) im Placebo-Arm.
 - Um 27 Prozentpunkte häufiger „Hyperlipidämie“ (17 vs. 44 %) im Placebo-Arm.
 - Um 13 Prozentpunkte häufiger „Nephrotisches Syndrom“ (50 vs. 63 %) im Placebo-Arm.
- Um 23 % höhere Proteinurie anhand FMU-uPCR (4.122 vs. 3.361 mg/g) im Pegcetacoplan-Arm.
- Um 14 % höhere Proteinurie anhand 24-Stunden-uPCR (4.957 vs. 4.365 mg/g) im Pegcetacoplan-Arm.

- Um 23 Prozentpunkte häufiger männlich (56 vs. 33 %) im Pegcetacoplan-Arm.
- Um 10 Punkte höherer EQ-5D-VAS-Score zu Baseline (76 vs. 66 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm.
- Um 19 Prozentpunkte häufiger genetische Risikofaktoren (19 vs. 0 %) im Placebo-Arm.
- Um 17 Prozentpunkte häufiger andere Risikofaktoren (25 vs. 8 %) im Placebo-Arm.

Eine systematische einseitige Imbalance zugunsten eines Behandlungsarms ist in den beobachteten Baseline-Charakteristika nicht erkennbar.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FMU: Erster Morgenurin; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; ICE: Interkurrentes Ereignis; IC-MPGN: Immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis; uPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio.

Für beide Teilpopulationen wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie VALIANT

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
C3G					
Todesfälle	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Ja	Hoch ²⁾
KDQOL-36	Ja	Nein ³⁾	Nein	Ja	Hoch ²⁾
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja ⁴⁾	Nein	Ja ⁵⁾	Hoch ²⁾
IC-MPGN					
Todesfälle	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Ja	Hoch ²⁾
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja ⁴⁾	Nein	Ja ⁵⁾	Hoch ²⁾

¹⁾ Todesfälle werden im Rahmen der „Sicherheit“ erfasst.

²⁾ Das hohe Verzerrungspotential auf Studienebene ist zu berücksichtigen und resultiert in dem hohen Verzerrungspotential auf Endpunktebene.

³⁾ Es liegt zu Woche 26 im Pegcetacoplan-Arm mit 25,5 % und im Placebo-Arm mit 28,9 % ein hoher Anteil fehlender Werte vor. Zusätzlich erfolgt ein unklares Imputationsvorgehen unter einer MAR-Annahme mit fehlenden Angaben zu den Fehlgründen („aus anderen Gründen“) und einer fehlenden Darstellung der Fehlwertverteilung in der C3G-Population (s. Kapitel 2.4 und Tabelle 25). Aus dem hohen Anteil fehlender Werte resultiert ein hohes Verzerrungspotential.

⁴⁾ Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population.

⁵⁾ UE sollten bis zu 56 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben werden. Bei Abbruch der Studie nach Woche 18 sollte die Sicherheitserhebung bis 8 Wochen nach der letzten Dosis fortgeführt werden. Dies kann möglicherweise zu längeren und zwischen den Behandlungsarmen differenziellen Erhebungszeiten über die 26 Wochen hinausführen. Die Nachbeobachtungsdauern der jeweiligen Behandlungsarme und die Anzahl der Abbrüche der Studie für das jeweilige AWG liegen nicht vor. Laut Tabelle 20 haben jedoch aufgrund von UE nur 3 Personen (3,1 %) die Behandlung abgebrochen, sodass von einem geringen Einfluss ausgegangen wird.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; IC-MPGN: Immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis; ITT: Intention to Treat; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life instrument – 36 items; MAR: Missing at Random; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Tabelle 9 werden die Ergebnisse der 26-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Studienphase der Studie VALIANT dargestellt. Insgesamt wurden 261 Personen gescreent, wovon 124 Personen in die Studie eingeschlossen wurden. 63 Personen wurden in die Interventionsgruppe (Pegcetacoplan) und 61 Personen in die Kontrollgruppe (Placebo) randomisiert. Angaben separiert für C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) legt der pU nicht vor.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben der Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B); Studie VALIANT

Studie VALIANT Allgemeine Angaben	C3G (AWG A)		IC-MPGN (AWG B)	
	Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45	Pegcetacoplan N = 12	Placebo N = 16
ITT-/Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	51 (100)	45 (100)	12 (100)	16 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) Aufgrund von: UE Entzug der Einwilligungserklärung Schwangerschaft Non-Compliance	k. A. ²⁾	k. A. ²⁾	k. A. ²⁾	k. A. ²⁾
Abbruch der Studie, n (%) Aufgrund von: Lost to Follow-up Entzug der Einverständniserklärung Schwangerschaft Entscheidung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors Tod	k. A. ²⁾	k. A. ²⁾	k. A. ²⁾	k. A. ²⁾
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max)	26,1 (0,1; 29,6)	25,7 (8,6; 29,1)	25,6 (24,3; 28,6)	25,6 (17,1; 26,6)
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Definition s. Kapitel 2.4. In der vorliegenden Studie stimmen ITT- und Sicherheitspopulation überein.

²⁾ Angaben liegen lediglich für die Gesamtpopulation vor (s. Anhang). Angaben zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation wegen UE s. Tabelle 12.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; IC-MPGN: Immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Charakterisierung der Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B); Studie VALIANT

Studie VALIANT Charakterisierung der Studienpopulation	C3G (AWG A)		IC-MPGN (AWG B)	
	Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45	Pegcetacoplan N = 12	Placebo N = 16
<i>Alter (Jahre)</i>				
MW (SD)	29,3 (17,6)	24,0 (13,8)	23,9 (14,6)	22,6 (15,9)
Median (min; max)	20,0 (12,0; 62,0)	20,0 (12,0; 74,0)	16,0 (12,0; 47,0)	16,0 (12,0; 64,0)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>				
12–17 Jahre	21 (41,2)	17 (37,8)	7 (58,3)	10 (62,5)
≥ 18 Jahre	30 (58,8)	28 (62,2)	5 (41,7)	6 (37,5)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
männlich	22 (43,1)	19 (42,2)	4 (33,3)	9 (56,3)
weiblich	29 (56,9)	26 (57,8)	8 (66,7)	7 (43,8)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>				
kauasisch	36 (70,6)	34 (75,6)	9 (75,0)	12 (75,0)
asiatisch	7 (13,7)	7 (15,6)	2 (16,7)	2 (12,5)
afroamerikanisch	1 (2,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ureinwohner Alaskas	1 (2,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
andere	6 (11,8)	4 (8,9)	1 (8,3)	2 (12,5)
<i>Region, n (%)</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>BMI zu Baseline (kg/m²)</i>				
MW (SD)	23,1 (5,3)	22,2 (4,6)	22,7 (4,5)	22,4 (4,6)
Median (min; max)	21,9 (14,6; 40,0)	21,2 (15,1; 36,5)	21,1 (16,8; 32,6)	21,5 (16,6; 35,7)
<i>Systolischer Blutdruck zu Baseline (mmHg)</i>				
MW (SD)	121,6 (12,5)	123,2 (14,9)	126,2 (10,1)	123,4 (11,0)
Median (min; max)	124,0 (90,0; 147,0)	121,0 (94,0; 154,0)	123,5 (112,0; 145,0)	124,0 (100,0; 144,0)
<i>Diastolischer Blutdruck zu Baseline (mmHg)</i>				
MW (SD)	76,3 (12,1)	75,4 (12,0)	77,6 (11,4)	80,1 (10,1)
Median (min; max)	77,0 (44,0; 100,0)	77,0 (49,0; 95,0)	78,0 (63,0; 98,0)	81,5 (58,0; 97,0)

Studie VALIANT Charakterisierung der Studienpopulation	C3G (AWG A)		IC-MPGN (AWG B)	
	Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45	Pegcetacoplan N = 12	Placebo N = 16
<i>Diagnostizierte Erkrankung auf Basis der Screening-Biopsie, n (%)</i>				
C3G	51 (100)	45 (100)	0 (0)	0 (0)
C3GN	45 (88,2)	41 (91,1)	0 (0)	0 (0)
DDD	4 (7,8)	4 (8,9)	0 (0)	0 (0)
unbestimmt	2 (3,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
primäre IC-MPGN	0 (0)	0 (0)	12 (100)	16 (100)
<i>Potentielle Risikofaktoren für C3G/IC-MPGN, n (%)</i>				
Genetische Risikofaktoren	4 (7,8)	7 (15,6)	0 (0)	3 (18,8)
Autoantikörper	11 (21,6)	7 (15,6)	1 (8,3)	2 (12,5)
Andere	7 (13,7)	4 (8,9)	1 (8,3)	4 (25,0)
<i>Krankheitsmanifestationen, n (%)¹⁾</i>				
Ödeme	34 (66,7)	24 (53,3)	11 (91,7)	8 (50,0)
Fatigue	13 (25,5)	6 (13,3)	3 (25,0)	2 (12,5)
Hämaturie	31 (60,8)	27 (60,0)	6 (50,0)	12 (75,0)
Hoher Blutdruck	31 (60,8)	18 (40,0)	4 (33,3)	11 (68,8)
Hyperlipidämie	22 (43,1)	12 (26,7)	2 (16,7)	7 (43,8)
Nephrotisches Syndrom	26 (51,0)	17 (37,8)	6 (50,0)	10 (62,5)
Proteinurie	47 (92,2)	40 (88,9)	11 (91,7)	15 (93,8)
Verminderte GFR	18 (35,3)	10 (22,2)	3 (25,0)	4 (25,0)
<i>Drusen, n (%)</i>				
ja	1 (2,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
nein	26 (51,0)	22 (48,9)	5 (41,7)	6 (37,5)
unbekannt	24 (47,1)	23 (51,1)	7 (58,3)	10 (62,5)
<i>Vorherige Nierentransplantationen, n (%)</i>				
ja	5 (9,8)	3 (6,7)	0 (0)	1 (6,3)
nein	46 (90,2)	42 (93,3)	12 (100)	15 (93,8)

Studie VALIANT Charakterisierung der Studienpopulation	C3G (AWG A)		IC-MPGN (AWG B)	
	Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45	Pegcetacoplan N = 12	Placebo N = 16
<i>Zeit seit letzter Nierentransplantation (Jahre)</i>				
N	5 (9,8)	3 (6,7)		1 (6,3)
MW (SD)	11,4 (6,7)	6,9 (7,4)	-	2,5 (n. b.)
Median (min; max)	11,3 (3,8; 19,1)	4,0 (1,5; 15,3)	-	2,5 (2,5; 2,5)
<i>Anzahl Nierentransplantationen, n (%)</i>				
N	5 (9,8)	3 (6,7)	0 (0)	1 (6,3)
1	4 (80,0)	3 (100)	0 (0)	1 (100)
2	1 (20,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Vorherige Dialyse, n (%)</i>				
ja	4 (7,8)	2 (4,4)	0 (0)	1 (6,3)
nein	47 (92,2)	43 (95,6)	12 (100)	15 (93,8)
<i>Baseline 24-Stunden-uPCR (mg/g)</i>				
MW (SD)	3.718,8 (2.716,4)	2.907,9 (1.705,0)	4.957,3 (3.479,0)	4.365,1 (3.468,9)
Median (min; max)	2.934,0 (631,0; 14.380,0)	2.334,0 (730,0; 7.168,0)	4.104,5 (2.019,0; 14.624,0)	3.584,5 (1.140,0; 14.351,0)
<i>Baseline 3-facher FMU-uPCR (mg/g)</i>				
MW (SD)	2.879,5 (2.262,7)	2.249,0 (1.589,0)	4.122,0 (2.785,7)	3.361,2 (2.802,6)
Median (min; max)	2.126,8 (713,6; 11.111,3)	1.760,9 (783,4; 6.695,8)	3.395,3 (1.370,8; 11.418,0)	2.040,2 (1.163,7; 10.439,0)
<i>Baseline eGFR (ml/min/1,73 m²)</i>				
MW (SD)	77,8 (33,9)	90,7 (39,0)	81,6 (36,3)	77,5 (30,5)
Median (min; max)	76,0 (25,0; 161,0)	98,0 (24,0; 156,0)	85,5 (33,0; 147,0)	85,0 (31,0; 131,0)
<i>Baseline Serumkreatinin (mg/dl)</i>				
MW (SD)	1,2 (0,6)	1,1 (0,7)	1,1 (0,6)	1,1 (0,5)
Median (min; max)	1,0 (0,5; 2,7)	0,8 (0,4; 3,0)	1,0 (0,6; 2,2)	0,9 (0,6; 2,2)
<i>Baseline Serum-C3-Konzentration (mg/dl)</i>				
MW (SD)	62,4 (46,8)	57,2 (34,8)	53,3 (42,1)	53,7 (38,7)
Median (min; max)	60,0 (10,0; 160,0)	60,0 (10,0; 130,0)	50,0 (10,0; 115,0)	42,5 (10,0; 115,0)

Studie VALIANT Charakterisierung der Studienpopulation	C3G (AWG A)		IC-MPGN (AWG B)	
	Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45	Pegcetacoplan N = 12	Placebo N = 16
<i>Baseline Serumalbumin (g/dl)</i>				
MW (SD)	3,4 (0,6)	3,5 (0,7)	3,0 (0,6)	3,2 (0,7)
Median (min-max)	3,6 (1,8; 4,6)	3,6 (1,9; 4,8)	3,1 (2,0; 4,1)	3,3 (1,9; 4,5)
<i>Baseline FACIT-Fatigue und Peds FACIT-F²⁾(gepoolt)</i>				
N	45 (88,2)	42 (93,3)	9 (75,0)	16 (100)
MW (SD)	40,3 (9,8)	39,1 (11,6)	35,0 (11,2)	36,8 (6,6)
Median (min; max)	43,0 (10,0; 52,0)	44,0 (7,0; 52,0)	34,0 (17,0; 49,0)	36,0 (25,0; 48,0)
<i>Baseline EQ-5D-VAS³⁾</i>				
N	42 (82,4)	39 (86,7)	8 (66,7)	16 (100)
MW (SD)	75,1 (19,8)	76,4 (16,7)	76,3 (12,8)	66,3 (23,0)
Median (min; max)	80,0 (20,0; 100,0)	78,0 (30,0; 100,0)	80,0 (50,0; 93,0)	71,5 (19,0; 100,0)
<i>Baseline WPAI:SHP (Frage 6)⁴⁾</i>				
N	44 (86,3)	40 (88,9)	9 (75,0)	16 (100)
MW (SD)	2,3 (2,9)	2,4 (3,0)	3,4 (2,7)	2,4 (2,0)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 8,0)	1,0 (0,0; 9,0)	2,0 (0,0; 7,0)	2,0 (0,0; 7,0)
<i>Baseline KDQOL-36⁵⁾ (KSS)⁶⁾</i>				
N	48 (94,1)	41 (91,1)	9 (75,0)	16 (100)
MW (SD)	79,8 (14,6)	81,9 (15,2)	70,0 (12,9)	73,4 (10,9)
Median (min; max)	82,6 (35,9; 100,0)	87,0 (31,5; 100,0)	71,7 (48,9; 88,0)	71,7 (48,9; 94,6)
<i>Zeit seit Diagnose (Jahre)</i>				
N	51 (100)	45 (100)	12 (100)	16 (100)
MW (SD)	3,6 (3,7)	3,8 (3,3)	2,9 (1,8)	3,0 (2,6)
Median (min; max)	3,1 (0,3; 18,4)	3,6 (0,0; 13,8)	2,9 (0,5; 5,7)	2,4 (0,3; 9,7)
<i>Zeit seit letztem post-transplantären Rezidiv (Jahre)⁷⁾</i>				
N	5 (9,8)	3 (6,7)	-	1 (6,3)
MW (SD)	1,5 (1,5)	1,7 (1,8)	-	0,3 (n. b.)
Median (min; max)	0,5 (0,3; 3,6)	1,1 (0,3; 3,8)	-	0,3 (0,3; 0,3)

Studie VALIANT Charakterisierung der Studienpopulation	C3G (AWG A)		IC-MPGN (AWG B)	
	Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45	Pegcetacoplan N = 12	Placebo N = 16
Zeit von Nierentransplantation bis Rezidiv (Jahre)				
N	5 (9,8)	3 (6,7)	-	1 (6,3)
MW (SD)	9,9 (7,1)	5,2 (8,5)	-	2,2 (n. b.)
Median (min; max)	10,8 (2,3; 18,7)	0,3 (0,2; 15,0)	-	2,2 (2,2; 2,2)
Nierenbiopsie zu Baseline ⁸⁾				
ja	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Es werden durch den pU keine Definitionen (z. B. für „Hoher Blutdruck“, „Verminderte GFR“ etc.) vorgelegt, sodass unklar bleibt nach welchen Kriterien bzw. Grenzwerten die Einstufung erfolgte.

²⁾ Die Skalenspannweite beträgt jeweils 0–52. Höhere Werte zeigen geringere Beeinträchtigungen an.

³⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0–100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand an.

⁴⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0–10. Höhere Werte zeigen eine stärkere Verringerung der alltäglichen Aktivitäten an.

⁵⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0–100. Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an.

⁶⁾ Die berichteten Baseline-Werte (MW und Median) liegen lediglich für den KSS vor.

⁷⁾ Stratifikationsfaktor war „Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein)“.

⁸⁾ Stratifikationsfaktor. Als „ja“ zählt sowohl eine Nierenbiopsie unmittelbar zu Beginn der Studie als auch eine bis maximal 28 Wochen vor Randomisierung zurückliegende Baseline-Biopsie. Es fehlen Angaben zur Anzahl an Biopsien für < 18-jährige Personen, welche eine länger als 28 Wochen zurückliegende Biopsie haben konnten.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; BMI: Body-Mass-Index; C3G: C3-Glomerulopathie; C3GN: C3-Glomerulonephritis; DDD: Dense Deposit Disease; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; FMU: Erster Morgenurin; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate IC-MPGN: Immunkomplexvermittelte membranproliferative Glomerulonephritis; k. A.: keine Angabe; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life instrument – 36 items; KSS: Kidney Summary Score; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bewertbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; uPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio; WPAI:SHP: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem.

Protokollverletzungen

Die Beurteilung der Protokollverletzungen für die jeweiligen Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) ist nicht möglich, da entsprechende Angaben vom pU nicht vorgelegt wurden. Eine Verzerrung ist nicht auszuschließen. Protokollverletzungen auf Gesamtstudienebene sind dem Anhang zu entnehmen.

Begleitmedikation

Die Beurteilung der Begleitmedikation getrennt für die jeweiligen Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) ist nicht möglich, da entsprechende Angaben vom pU nicht vorgelegt wurden. Eine Verzerrung ist nicht auszuschließen. Angaben zu Begleitmedikationen auf Gesamtstudienebene sind dem Anhang zu entnehmen.

3.2 Mortalität

In der Studie VALIANT wurden Todesfälle im Rahmen der „Sicherheit“ erhoben. Während der 26-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Studienphase ist 1 Todesfall im Pegcetacoplan-Arm aufgetreten, im Placebo-Arm gab es keine Todesfälle.

3.3 Morbidität

Für die Endpunkte zur Endpunktkategorie „Morbidität“ liegen für die Nutzenbewertung keine adäquaten Auswertungen mit ausreichenden Rückläufen vor (siehe Kapitel 2.3).

Eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen den im Dossier angegebenen Rücklaufquoten und den in den Analysen zu Woche 26 angegebenen Rückläufen liegt nicht vor.

3.4 Lebensqualität

KDQOL-36

Die Ergebnisse des KDQOL-36 für die Population C3G (AWG A) sind Tabelle 11 zu entnehmen. Es liegen nur für den KSS, aber keine domänenspezifischen Baseline-Werte vor (siehe Tabelle 10). Die mittleren Baseline-Werte betragen 79,8 Punkte im Pegcetacoplan-Arm und 81,9 Punkte im Placebo-Arm (von jeweils 100 Punkten) und befinden sich somit im oberen Bereich. Zu Woche 26 lagen Werte für 38 Personen (74,5 %) im Pegcetacoplan-Arm und für 32 (71,1 %) im Placebo-Arm vor; diese liegen im Mittel bei 80,3 Punkten im Pegcetacoplan-Arm und 81,1 Punkten im Placebo-Arm.

Auswertungen zur Population IC-MPGN (AWG B) konnten nicht berücksichtigt werden, da der Anteil der zu Woche 26 in die Analyse eingehenden Personen bei 41,7 % (Pegcetacoplan-Arm) bzw. 81,3 % (Placebo-Arm) lagen.

Tabelle 11: Verschlechterung im KDQOL-36 zu Woche 26 (post hoc) für die Population C3G (AWG A); Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT KDQOL-36 ¹⁾	C3G (AWG A)		
	Pegcetacoplan N = 51 ²⁾ n (%)	Placebo N = 45 ²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Gesamtscore (KSS) (ergänzend)			
Personen mit Verschlechterung ⁴⁾⁵⁾	6 (11,8)	2 (4,4)	2,65 [0,56; 12,5]; 0,21 ⁶⁾
Domäne „Krankheitslast der Nierenkrankheit“			
Personen mit Verschlechterung ⁴⁾⁵⁾	11 (21,6)	7 (15,6)	1,39 [0,59; 3,27]; 0,46 ⁶⁾
Domäne „Symptome und Probleme der Nierenkrankheit“			
Personen mit Verschlechterung ⁴⁾⁵⁾	6 (11,8)	0 (0)	11,5 [0,67; 198,6]; 0,09 ⁶⁾⁷⁾
Domäne „Auswirkungen der Nierenkrankheit“			
Personen mit Verschlechterung ⁴⁾⁵⁾	8 (15,7)	7 (15,6)	1,02 [0,40; 2,58]; 0,97
Domäne „Physical Component Summary“ (PCS)			
Personen mit Verschlechterung ⁴⁾⁵⁾	0 (0)	0 (0)	_6)8)
Domäne „Mental Component Summary“ (MCS)			
Personen mit Verschlechterung ⁴⁾⁵⁾	4 (7,8)	1 (2,2)	3,53 [0,41; 30,4]; 0,25 ⁶⁾
Fehlende Werte		Placebo N = 51 n (%)	Pegcetacoplan N = 45 n (%)
Fehlende Werte		13 (25,5)	13 (28,9)
Nicht-monoton fehlende Werte		k. A. ¹¹⁾	k. A. ¹¹⁾
Monoton fehlende Werte			
Andere Gründe			
ICE ⁹⁾¹⁰⁾ während der RCP			
Aufgrund von:			
Behandlungsabbruch			
Nicht erlaubte Begleitmedikation			

¹⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0–100. Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an.

²⁾ Anzahl der Personen in der Analyse. Die Anzahl der Personen mit C3G mit imputierten Werten beträgt 13 (25,5 %) im Pegcetacoplan-Arm und 13 (28,9 %) im Placebo-Arm zu Woche 26. Die Verteilung der ICE (Definition s. Kapitel 2.4) liegt nicht auf AWG-Ebene vor. In die Baseline-Analyse gingen 48 Personen (94,1 %) im Pegcetacoplan-Arm und 41 (91,1 %) im Placebo-Arm ein, sodass angenommen wird, dass auch Baseline-Imputationen vorgenommen wurden. Angaben hierzu liegen nicht vor.

³⁾ Die Berechnung des RR und zugehörigen 95%-KI sowie des p-Werts (Wald-Test) wurde post hoc mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe, den studienspezifischen Stratifikationsfaktoren (Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein); Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)) sowie dem Baseline-Wert als Kovariaten geschätzt.

⁴⁾ Veränderung des Scores um ≥ 15 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

⁵⁾ Personen mit einem Baseline-Wert von ≤ 15 Punkten, die im Studienverlauf somit keine Verschlechterung um mind. 15 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert zeigen konnten, wurden als Non-Responder gezählt. Auf Basis der Angaben zu den Baseline-Werten (s. Tabelle 10) wird davon ausgegangen, dass davon keine Personen betroffen waren. Für die domänenspezifischen Scores liegen jedoch keine Angaben zu Baseline-Werten vor, weshalb unklar ist, wie viele Personen dies betrifft.

⁶⁾ Modell ohne Kovariaten. Begründung hierzu wurden nicht vorgelegt.

⁷⁾ Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm vor (z. B. Nullzellenkorrektur).

⁸⁾ Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen vor (z. B. Nullzellenkorrektur). Der pU gibt ein RR von 1,31 und einen p-Wert von 0,89 an. Ein Vorteil oder Nachteil für Pegcetacoplan lässt sich anhand dessen nicht ableiten.

⁹⁾ Definiert als Nierenersatztherapie (Dialyse und/oder Transplantation), Gabe verbotener Medikamente oder Rescue-Therapien sowie Behandlungsabbruch.

¹⁰⁾ ICE liegen ausschließlich auf Endpunktebene und nicht auf Studienebene vor.

¹¹⁾ Angaben liegen lediglich für die Gesamtpopulation vor (s. Anhang).

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; ITT: Intention to Treat; KSS: Kidney Summary Score; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life instrument – 36 items; ICE: Interkurrentes Ereignis; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCP: Randomisierte kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko.

3.5 Sicherheit

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunktkategorie „Sicherheit“ der 26-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Studienphase dargestellt. Die mediane Behandlungszeit in beiden Behandlungsarmen war in AWG A (C3G) nahezu identisch (Pegcetacoplan: 26,1 Wochen; Placebo: 25,7 Wochen) und in AWG B (IC-MPGN) übereinstimmend (je 25,6 Wochen). Informationen zur medianen Beobachtungsdauer liegen hingegen nicht vor.

Die Darstellung der Sicherheit im Hauptteil basiert auf den in Modul 4 berichteten Ergebnissen, da für die Sicherheit im Studienbericht keine Effektschätzer aufgeführt wurden. Der pU legt zusätzliche Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von Progressionsereignissen für die zusammenfassenden UE der RCP vor, die Auswahl kann jedoch nicht nachvollzogen werden, da sich darunter auch Ereignisse befinden, die augenscheinlich auch mit der Studienmedikation zusammenhängen (siehe Kapitel 2.3.4). Die Ergebnisse werden im Anhang berichtet.

Tabelle 12: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) während der verblindeten Behandlungsphase; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT Zusammenfassung der UE Personen mit mind. einem ...	C3G (AWG A)			IC-MPGN (AWG B)		
	Pegcetacoplan N = 51 n (%)	Placebo N = 45 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	Pegcetacoplan N = 12 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
UE (ergänzend dargestellt)	42 (82,3)	42 (93,3)	-	12 (100)	15 (93,8)	-
schweren UE ²⁾	2 (3,9)	3 (6,7)	0,59 [0,10; 3,36]; 0,55	1 (8,3)	1 (6,2)	1,33 [0,09; 19,2]; 0,83
SUE	5 (9,8)	4 (8,9)	1,10 [0,32; 3,86]; 0,88	1 (8,3)	2 (12,5)	0,67 [0,07; 6,52]; 0,73
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	2 (3,9)	2 (4,4)	0,88 [0,13; 6,01]; 0,90	0 (0)	0 (0)	³⁾

¹⁾ Die Berechnung des RR und zugehörigen 95%-KI sowie des p-Werts (Wald-Test) wurde post hoc mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe, den studienspezifischen Stratifikationsfaktoren (Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein); Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)) sowie dem Baseline-Wert als Kovariaten geschätzt.

²⁾ Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (s. Kapitel 2.3.4).

³⁾ Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen vor (z. B. Nullzellenkorrektur). Der pU gibt ein RR von 1,31 und einen p-Wert von 0,89 an. Ein Vorteil oder Nachteil für Pegcetacoplan lässt sich anhand dessen nicht ableiten.

Abkürzungen: -: nicht berechenbar; AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; IC-MPGN: Immunkomplex-vermittelte membranproliferative Glomerulonephritis; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 13: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ der Personen mit C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B); Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	C3G (AWG A)			IC-MPGN (AWG B)		
	Pegcetacoplan N = 51 n (%)	Placebo N = 45 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	Pegcetacoplan N = 12 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (45,1)	24 (53,3)	0,85 [0,56; 1,27]; 0,42	9 (75,0)	10 (62,5)	1,20 [0,73; 1,98]; 0,48
Ermüdung	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	3 (25,0)	0 (0)	9,15 [0,52; 162,1]; 0,13 ³⁾
Fieber	9 (17,6)	3 (6,7)	2,65 [0,76; 9,18]; 0,13	3 (25,0)	4 (25,0)	1,00 [0,27; 3,66]; 1,0
Erythem an der Infusionsstelle	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	2 (16,7)	0 (0)	6,54 [0,34; 124,8]; 0,21 ³⁾
Ödem peripher	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	2 (16,7)	1 (6,2)	2,67 [0,27; 26,1]; 0,40
Asthenie	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	2 (12,5)	0,26 [0,01; 4,99]; 0,37 ³⁾
Schwellung an der Injektionsstelle	2 (3,9)	5 (11,1)	0,35 [0,07; 1,73]; 0,20	0 (0)	2 (12,5)	0,26 [0,01; 4,99]; 0,37 ³⁾
Schmerzen an der Injektionsstelle	1 (2,0)	5 (11,1)	0,18 [0,02; 1,45]; 0,11	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (45,1)	21 (46,7)	0,97 [0,63; 1,49]; 0,88	12 (100)	8 (50,0)	1,92 [1,18; 3,13]; 0,009
Grippe	- ²⁾	-	- ²⁾	4 (33,3)	0 (0)	11,8 [0,69; 199,7]; 0,09 ³⁾
Nasopharyngitis	8 (15,7)	6 (13,3)	1,18 [0,44; 3,13]; 0,75	3 (25,0)	1 (6,2)	4,00 [0,47; 33,9]; 0,20
Ohreninfektion	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	2 (16,7)	0 (0)	6,54 [0,34; 124,8]; 0,21 ³⁾
COVID-19	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	1 (8,3)	2 (12,5)	0,67 [0,07; 6,52]; 0,73
Herpes zoster	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	2 (12,5)	0,26 [0,01; 4,99]; 0,37 ³⁾
Pneumonie	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	2 (12,5)	0,26 [0,01; 4,99]; 0,37 ³⁾
Virusinfektion	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	2 (12,5)	0,26 [0,01; 4,99]; 0,37 ³⁾

Studie VALIANT UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	C3G (AWG A)			IC-MPGN (AWG B)		
	Pegcetacoplan N = 51 n (%)	Placebo N = 45 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	Pegcetacoplan N = 12 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (31,4)	13 (28,9)	1,09 [0,59; 2,00]; 0,79	3 (25,0)	5 (31,2)	0,80 [0,24; 2,71]; 0,72
Erbrechen	3 (5,9)	5 (11,1)	0,53 [0,13; 2,09]; 0,36	2 (16,7)	4 (25,0)	0,67 [0,15; 3,06]; 0,60
Diarrhö	2 (3,9)	5 (11,1)	0,35 [0,07; 1,73]; 0,20	0 (0)	2 (12,5)	0,26 [0,01; 4,99]; 0,37 ³⁾
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (21,6)	6 (13,3)	1,62 [0,65; 4,02]; 0,30	2 (16,7)	4 (25,0)	0,67 [0,15; 3,06]; 0,60
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (19,6)	7 (15,6)	1,26 [0,52; 3,04]; 0,61	2 (16,7)	3 (18,8)	0,89 [0,18; 4,51]; 0,89
Akne	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	2 (12,5)	0,26 [0,01; 4,99]; 0,37 ³⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (15,7)	8 (17,8)	0,88 [0,36; 2,16]; 0,78	4 (33,3)	1 (6,2)	5,33 [0,68; 41,8]; 0,11
Husten	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	2 (16,7)	0 (0)	6,54 [0,34; 124,8]; 0,21 ³⁾
Schmerzen im Oropharynx	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	2 (16,7)	0 (0)	6,54 [0,34; 124,8]; 0,21 ³⁾
Erkrankungen des Nervensystems	8 (15,7)	10 (22,2)	0,71 [0,31; 1,63]; 0,42	2 (16,7)	4 (25,0)	0,67 [0,15; 3,06]; 0,60
Kopfschmerzen	7 (13,7)	7 (15,6)	0,88 [0,34; 2,32]; 0,80	1 (8,3)	4 (25,0)	0,33 [0,04; 2,61]; 0,30
Schwindelgefühl	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	2 (12,5)	0,26 [0,01; 4,99]; 0,37 ³⁾
Untersuchungen	8 (15,7)	8 (17,8)	0,88 [0,36; 2,16]; 0,78	0 (0)	3 (18,8)	0,19 [0,01; 3,31]; 0,25³⁾
Augenerkrankungen	7 (13,7)	4 (8,9)	1,54 [0,48; 4,93]; 0,46	1 (8,3)	3 (18,8)	0,44 [0,05; 3,76]; 0,46
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (13,7)	9 (20,0)	0,69 [0,28; 1,69]; 0,41	1 (8,3)	3 (18,8)	0,44 [0,05; 3,76]; 0,46
Gefäßerkrankungen	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	2 (16,7)	1 (6,2)	2,67 [0,27; 26,1]; 0,40
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (11,8)	8 (17,8)	0,66 [0,25; 1,76]; 0,41	2 (16,7)	1 (6,2)	2,67 [0,27; 26,1]; 0,40
Arthralgie	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	2 (16,7)	1 (6,2)	2,67 [0,27; 26,1]; 0,40

Studie VALIANT UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	C3G (AWG A)			IC-MPGN (AWG B)		
	Pegcetacoplan N = 51 n (%)	Placebo N = 45 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	Pegcetacoplan N = 12 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	4 (25,0)	0,15 [0,01; 2,46]; 0,18³⁾
Anämie	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	3 (18,8)	0,19 [0,01; 3,31]; 0,25 ³⁾
Psychiatrische Erkrankungen	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	3 (18,8)	0,19 [0,01; 3,31]; 0,25³⁾
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (7,8)	6 (13,3)	0,59 [0,18; 1,95]; 0,39	3 (25,0)	1 (6,2)	4,00 [0,47; 33,9]; 0,20

¹⁾ Die Berechnung des RR und zugehörigen 95%-KI sowie des p-Werts (Wald-Test) wurde post hoc mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe, den studienspezifischen Stratifikationsfaktoren (Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein); Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)) sowie dem Baseline-Wert als Kovariaten geschätzt.

²⁾ Im vorliegenden AWG wurde die Inzidenzgrenze von $\geq 10\%$ nicht überschritten, weshalb keine Darstellung der Personenanzahl mit dem jeweiligen UE erfolgt.

³⁾ Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm vor (z. B. Nullzellenkorrektur).

Abkürzungen: - : nicht berechenbar; AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; IC-MPGN: Immunkomplexvermittelte membranproliferative Glomerulonephritis; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Bis Woche 26 traten keine schweren UE nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten mit C3G (AWG A) in mindestens einem Behandlungsarm auf (Tabelle 14).

Tabelle 14: Schwere UE, die bei ≥ 5 % der Personen mit C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT Schwere UE ¹⁾ MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	C3G (AWG A)			IC-MPGN (AWG B)		
	Pegcetacoplan N = 51 n (%)	Placebo N = 45 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	Pegcetacoplan N = 12 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	_3)	_3)	_3)	1 (8,3)	0 (0)	3,92 [0,17; 88,7]; 0,39⁴⁾
Akute Nierenschädigung	_3)	_3)	_3)	1 (8,3)	0 (0)	3,92 [0,17; 88,7]; 0,39 ⁴⁾
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	_3)	_3)	_3)	1 (8,3)	0 (0)	3,92 [0,17; 88,7]; 0,39 ⁴⁾
Infektionen u. parasitäre Erkrankungen	_3)	_3)	_3)	1 (8,3)	0 (0)	3,92 [0,17; 88,7]; 0,39⁴⁾
Grippe	_3)	_3)	_3)	1 (8,3)	0 (0)	3,92 [0,17; 88,7]; 0,39 ⁴⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	_3)	_3)	_3)	0 (0)	1 (6,2)	0,44 [0,02; 9,85]; 0,60⁴⁾
Erbrechen	_3)	_3)	_3)	0 (0)	1 (6,2)	0,44 [0,02; 9,85]; 0,60 ⁴⁾
Magengeschwür	_3)	_3)	_3)	0 (0)	1 (6,2)	0,44 [0,02; 9,85]; 0,60 ⁴⁾

¹⁾ Definition eines schweren Ereignisses: Das Ereignis führt zu erheblichen Symptomen, die normale Alltagsaktivitäten unmöglich machen; kann eine Hospitalisierung oder invasive Maßnahmen erforderlich machen (z. B. Anämie, die eine Bluttransfusion erfordert).

²⁾ Die Berechnung des RR und zugehörigen 95%-KI sowie des p-Werts (Wald-Test) wurde post hoc mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe, den studienspezifischen Stratifikationsfaktoren (Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein); Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)) sowie dem Baseline-Wert als Kovariaten geschätzt.

³⁾ Im vorliegenden AWG wurde die Inzidenzgrenze von ≥ 5 % nicht überschritten, weshalb keine Darstellung der Personenanzahl mit dem jeweiligen schweren UE erfolgt.

⁴⁾ Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm vor (z. B. Nullzellenkorrektur).

Abkürzungen: - : nicht berechenbar; AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; IC-MPGN: Immunkomplex-vermittelte membranproliferative Glomerulonephritis; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 15: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen mit C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT SUE MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	C3G (AWG A)			IC-MPGN (AWG B)		
	Pegcetacoplan N = 51 n (%)	Placebo N = 45 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	Pegcetacoplan N = 12 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (2,0)	3 (6,7)	0,29 [0,03; 2,73]; 0,28	1 (8,3)	1 (6,2)	1,33 [0,09; 19,2]; 0,83
Akute Nierenschädigung	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	1 (8,3)	1 (6,2)	1,33 [0,09; 19,2]; 0,83
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	1 (8,3)	1 (6,2)	1,33 [0,09; 19,2]; 0,83
Grippe	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	1 (8,3)	0 (0)	3,92 [0,17; 88,7]; 0,39 ³⁾
Virusinfektion	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	1 (6,2)	0,44 [0,02; 9,85]; 0,60 ³⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	1 (6,2)	0,44 [0,02; 9,85]; 0,60³⁾
Erbrechen	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	1 (6,2)	0,44 [0,02; 9,85]; 0,60 ³⁾
Untersuchungen	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	1 (6,2)	0,44 [0,02; 9,85]; 0,60³⁾
Kreatinin im Blut erhöht	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	1 (6,2)	0,44 [0,02; 9,85]; 0,60 ³⁾

¹⁾ Die Berechnung des RR und zugehörigen 95%-KI sowie des p-Werts (Wald-Test) wurde post hoc mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe, den studienspezifischen Stratifikationsfaktoren (Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein); Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)) sowie dem Baseline-Wert als Kovariaten geschätzt.

²⁾ Im vorliegenden AWG wurde die Inzidenzgrenze von $\geq 5\%$ nicht überschritten, weshalb keine Darstellung der Personenanzahl mit dem jeweiligen SUE erfolgt.

³⁾ Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm vor (z. B. Nullzellenkorrektur).
Abkürzungen: - : nicht berechenbar; AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; IC-MPGN: Immunkomplexvermittelte membranproliferative Glomerulonephritis; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Bei der pivotalen Studie VALIANT handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des C3-Komplementinhibitors Pegcetacoplan im Vergleich zu Placebo. Es erfolgte eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 und nach den Stratifikationsfaktoren „Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)“ und „Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein)“ in die beiden Studienarme. Eine Stratifizierung entsprechend der Indikationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) war weder präspezifiziert noch erfolgte diese. Post hoc erfolgte eine getrennte Auswertung der 2 Teilpopulationen entsprechend AWG A und B.

Die in 122 Studienzentren (davon 62 in Europa) in 19 Ländern durchgeführte Studie VALIANT umfasst eine 10-wöchige Screening-Phase, gefolgt von einer 52-wöchigen Behandlungsphase, die sich in eine 26-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte randomisierte Behandlungsphase und eine anschließende 26-wöchige offene, einarmige Behandlungsphase gliedert. Im Anschluss erfolgt ein 8-wöchiges Sicherheits-Follow-up bzw. der direkte Übergang in eine offene Extensionsstudie. Angaben zur Nachbeobachtungszeit fehlen (siehe Kapitel 4.7). Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe in der offenen, einarmigen Phase basiert die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich auf der 26-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase.

Die Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen (Ende der doppelblinden, placebokontrollierten Studienphase: 20.06.2024). Für die Bewertung wurde der finale Datenschnitt vom 12.02.2025 für die RCP zu Woche 26 herangezogen.

Studienpopulation

In die Studie VALIANT wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit C3G oder primärer IC-MPGN eingeschlossen. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit sekundären Formen der C3G und IC-MPGN (z. B. infektiös-, malignitäts- oder autoimmunassoziiert).

Es wurden für die Studie insgesamt 261 Personen gescreent, wovon 124 Personen eingeschlossen wurden und in die beiden Studienarme Pegcetacoplan (N = 63) und Placebo (N = 61) randomisiert wurden (Gesamtpopulation; siehe Anhang). Post hoc erfolgte eine Trennung der Auswertung und Ergebnisdarstellung anhand der Indikationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) (AWG A: Pegcetacoplan N = 51; Placebo N = 45; AWG B: Pegcetacoplan N = 12; Placebo N = 16). Zu diesem Zweck wurde die Randomisierung aufgebrochen. Dies kann zwischen den Behandlungsarmen je AWG zu beobachtbaren und nicht-beobachtbaren (da nicht erhobenen) Imbalancen in den Baseline-Charakteristika geführt haben.

Insgesamt, d. h. für die Gesamtpopulation (AWG A und B), war der Einschluss fast ausschließlich auf Personen begrenzt, die ein Körpergewicht von 30 bis 100 kg aufwiesen. Voraussetzung für den Einschluss war der Nachweis einer aktiven Erkrankung, in der Regel durch eine aktuelle bis maximal 28 Wochen vor Randomisierung zurückliegende Nierenbiopsie (bei Erwachsenen) oder einer länger als 28 Wochen zurückliegenden historischen Nierenbiopsie mit zusätzlicher laborchemischer oder klinischer Validierung (bei 12- bis 17-Jährigen). Weitere Einschlusskriterien waren: Proteinurie ≥ 1 g/Tag (oder uPCR $\geq 1,0$ g/g in mindestens 2 FMU-Proben (FMU-uPCR)), eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² sowie ein seit mindestens 12 Wochen stabiles krankheitsspezifisches Behandlungsschema (einschließlich RAS-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren und/oder immun-suppressiver Therapie bzw. Kortikosteroiden bis maximal 20 mg/Tag). Nicht eingeschlossen waren

Personen einer kürzlich eingetretenen klinisch relevanten Verbesserung der Nierenerkrankung (definiert als Anstieg der eGFR um > 30 % oder Abnahme der Proteinurie um > 50 %).

Innerhalb der Gesamtpopulation haben insgesamt 6 Personen, 2 im Pegcetacoplan- und 4 im Placebo-Arm, die Behandlung während der RCP abgebrochen; darunter befand sich 1 verstorbene Person im Pegcetacoplan-Arm. Der pU stellt zudem Behandlungsabbrüche aufgrund von ICE dar. Hiervon waren in der Gesamtpopulation jedoch lediglich 2 Personen im Pegcetacoplan-Arm und 1 Person im Placebo-Arm betroffen. Eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen dem Abbruch der Gabe der Studienmedikation und dem Behandlungsabbruch (2 vs. 4 Personen) aufgrund von ICE liegt nicht vor. Für die Teilpopulationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) liegen keine Ergebnisse zum Behandlungsabbruch vor.

C3G (AWG A)

In der Indikation C3G (AWG A) zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen in mehreren Parametern Ungleichverteilungen, die auf eine höhere Krankheitsmanifestation im Pegcetacoplan-Arm gegenüber dem Placebo-Arm hindeuten können. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit hohem Blutdruck war zu Baseline um rund 21 Prozentpunkte (60,8 vs. 40,0 %) und bei Hyperlipidämie um 16 Prozentpunkte (43,1 vs. 26,7 %) höher. Auch weitere krankheitsbezogene Manifestationen (darunter „Ödeme“, „Nephrotisches Syndrom“ und „Verminderte GFR“) treten jeweils um etwa 13 Prozentpunkte häufiger im Pegcetacoplan-Arm auf. Zu beachten ist hierbei, dass keine Definitionen (z. B. für „Hoher Blutdruck“, „Verminderte GFR“ etc.) von Seiten des pU für die berichteten Krankheitsmanifestationen vorgelegt wurden, sodass nicht nachvollziehbar ist, nach welchen Kriterien bzw. Grenzwerten die Einstufung erfolgte. Es liegen in den Patientencharakteristika darüber hinaus Angaben zum systolischen und diastolischen Blutdruck vor, die entgegen der vom pU angegebenen Krankheitsmanifestation „Hoher Blutdruck“ keine Auffälligkeiten zeigen. Auch die Verteilung des Blutdrucks ist hier ausgeglichen. Aus den angegebenen Kriterien lassen sich somit keine eindeutigen Schlüsse zum Vorliegen eines hohen Blutdrucks treffen. Es ist unklar, ob diese Diskrepanzen auf die vom pU gewählten aber nicht berichteten Kriterien bzw. Grenzwerte zur Einstufung zurückzuführen sind. Auch weitere relevante Marker unterscheiden sich zwischen den Behandlungsarmen: Proteinurie (gemessen mittels FMU-uPCR bzw. 24-Stunden-uPCR) ist im Pegcetacoplan-Arm jeweils um rund 28 Prozentpunkte höher, während die eGFR um 14 Prozentpunkte niedriger ist (FMU-uPCR: 2.879,5 vs. 2.249,0 mg/g; 24-Stunden-uPCR: 3.718,8 vs. 2.907,9 mg/g; eGFR: 77,8 vs. 90,7 ml/min).

IC-MPGN (AWG B)

Für die Indikation IC-MPGN (AWG B) zeigt sich ein heterogenes Bild, ohne eine beobachtete systematische Imbalance zuungunsten eines Behandlungsarms. Der Anteil an Personen mit Ödemen bzw. Proteinurie ist im Pegcetacoplan-Arm um rund 42 bzw. 23 Prozentpunkte höher (91,7 vs. 50,0 % bzw. 4.122 vs. 3.361 mg/g; FMU-uPCR: 4.122,0 vs. 3.361,2 mg/g; 24-Stunden-uPCR: 4.957,3 vs. 4.365,1 mg/g), während andere Parameter, wie Hämaturie, im Placebo-Arm häufiger auftreten (75,0 vs. 50,0 %). Zudem waren die Teilnehmenden im Pegcetacoplan-Arm deutlich häufiger männlich (56,3 vs. 33,3 %).

Demnach zeigen sich in der Gesamtschau in beiden AWG Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen. Jene in AWG A werden als systematisch zuungunsten von Pegcetacoplan eingeschätzt. Die Imbalancen in AWG B werden als nicht erkennbar systematisch eingeschätzt. Auch hier zeigen sich zu Baseline keine größeren Imbalancen der PRO. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die höheren klinischen Krankheitsmanifestationen der Patientinnen und Patienten zu Baseline im Interventionsarm nicht in den PRO-Erhebungen zu Studienbeginn widerspiegeln. In beiden Behandlungsarmen wurden vergleichbar hohe Ausgangswerte und somit eine eher geringe Symptomlast beobachtet.

Studienmedikation

In der Studie VALIANT wurde Pegcetacoplan Fachinformation-konform verabreicht; die Placebo-Verabreichung erfolgte wie bei der Intervention, nur ohne den aktiven Wirkstoff.

Für den überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten gab es in der Studie VALIANT eine vorherige Anwendung mit C3G- bzw. IC-MPGN-bezogener Medikation. Das vorherige, stabile Behandlungsschema für C3G bzw. IC-MPGN mit RAS-Inhibitoren, außer bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation, sollte über die gesamte Studiendauer beibehalten werden.

Es liegen keine Angaben zur Begleitmedikationen getrennt nach AWG A und B vor. Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation erhielt RAS-Inhibitoren (Pegcetacoplan-Arm: 90,5 %; Placebo-Arm: 91,8 %). Auf Wunsch der EMA wurde aufgrund des hohen Anteils an Personen mit Einnahme von RAS-Inhibitoren das AWG von einer Monotherapie zu einer Kombinationstherapie angepasst [8]. Weiterhin erhielten viele Patientinnen und Patienten Immunsuppressiva (74,6 vs. 68,9 %) sowie Kortikosteroide (41,3 vs. 39,3). Erwähnenswerte Unterschiede in der Anzahl der Wirkstoffe zwischen den Armen gab es hinsichtlich Calciumkanalblockern (36,5 vs. 14,8 %) und Mineralstoffpräparaten (14,3 vs. 29,5 %).

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Aspaveli® wird eingesetzt zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G oder primärer IC-MPGN in Kombination mit einem RAS-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert. Gemäß Fachinformation wird die zugelassene Dosis von Pegcetacoplan in Abhängigkeit vom Alter (< 18 bzw. ≥ 18 Jahre) und zusätzlich bei den < 18-Jährigen vom Körpergewicht (30 bis < 35 kg; 35 bis < 50 kg; ≥ 50 kg) bestimmt (siehe Tabelle 4). Die in der Studie eingesetzte Dosierung stimmt mit der empfohlenen Pegcetacoplan-Anwendung gemäß Fachinformation überein.

Gemäß Studienbeschreibung weicht die Studienpopulation gegenüber der Zulassungspopulation in Hinblick auf diverse Aspekte ab. Begründungen für diese Abweichungen von der Zulassungspopulation finden sich nicht.

Es finden sich in der Studie keine Personen mit sekundären Formen der C3G und IC-MPGN. Laut Fachinformation war hingegen explizit die primäre Form der IC-MPGN eingeschlossen, sekundäre Formen der C3G wurden dementsgegen jedoch nicht ausgeschlossen. Zudem wurden Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht > 100 kg überwiegend von der Studie VALIANT ausgeschlossen. Eine Obergrenze für das Körpergewicht findet sich in der Fachinformation nicht. Insgesamt knapp 9 % aller Teilnehmenden erhielten während der Studie keine RAS-Inhibitoren. Ob dieser Anteil entsprechend der Zulassung auf Kontraindikationen gegenüber RAS-Inhibitoren zurückzuführen ist, ist nicht beschrieben. Es bleibt unklar, ob die gesamte Studienpopulation die zulassungsrelevante Kombinationstherapie erhielt bzw. diese zulassungskonform durch eine Kontraindikation ausgeschlossen war.

Es ergeben sich bestimmte Einschränkungen der Studienpopulation gegenüber der Zulassungspopulation in Hinblick auf die externe Validität. Aussagen über nachfolgend dargestellte Gruppen sind demnach nicht oder nur eingeschränkt möglich. Dies betrifft Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Nierentransplantation mit 8 % (AWG A) bzw. 4 % (AWG B), mit Dialyse mit rund 6 % (AWG A) bzw. 4 % (AWG B) sowie den C3G-Subtyp „Dense Deposit Disease“ (DDD) mit 8 % (AWG A). Die Studienteilnehmenden waren im Median 20 Jahre (AWG A) bzw. 16 Jahre (AWG B) alt, wobei rund 40 % (AWG A) bzw. 60 % (AWG B) unter 18 Jahre alt waren. Aussagen zu Personen, die deutlich älter als das berichtete Medianalter sind, sind daher möglicherweise nur

eingeschränkt möglich. Des Weiteren wurde in Hinblick auf die eGFR in AWG A entgegen den Einschlusskriterien mindestens 1 Person mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m² in beiden Armen eingeschlossen, die genaue Anzahl an Personen ist jedoch nicht bekannt. Zudem lagen die eGFR-Werte eher im oberen Bereich (Median: 76 bzw. 98 ml/min/1,73m² (AWG A) bzw. 85 ml/min/1,73m² (AWG B)), sodass Aussagen zu Personen mit tendenziell schwerer Erkrankung bei verminderter GFR nur eingeschränkt getroffen werden können.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die primär in europäischen (51 %) Ländern, darunter auch in Deutschland (6 Studienzentren), und weiteren überwiegend westlichen Nationen (u. a. Kanada, USA, Australien und Israel) durchgeführt wurde. Eine detaillierte Verteilung der eingeschlossenen Personen entsprechend der teilnehmenden Nationen wurden nicht vorgelegt. Es ist somit unklar, wie viele Studienteilnehmende in Deutschland eingeschlossen wurden.

Unklar ist weiterhin, ob die Gabe von Placebo im Kontrollarm übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext ist, da für die C3G-Population (AWG A) das Arzneimittel Iptacopan zugelassen ist. Für die IC-MPGN-Population (AWG B) existieren bisher keine zugelassenen Medikamente.

4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für AWG A als auch für AWG B als hoch eingeschätzt. Hauptsächlich basiert das hohe Verzerrungspotential auf den beobachteten (und nicht beobachteten) Baseline-Imbalancen in Verbindung mit der post hoc erfolgten Aufteilung in 2 Teilpopulationen, für die keine Stratifizierung vorgenommen wurde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die beobachteten Baseline-Charakteristika in der C3G-Population (AWG A) auf Imbalancen zuungunsten von Pegcetacoplan hindeuten, während in der IC-MPGN-Population (AWG B) keine systematische einseitige Imbalance in den beobachteten Baseline-Charakteristika vorzuliegen scheint. Es liegen außerdem wesentliche Informationen zu Studiencharakteristika und zur Nachbeobachtungszeit für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) nicht und für die Gesamtpopulation (siehe Anhang) nur in Teilen vor. Es fehlen bspw. AWG- und behandlungsarm-spezifische Informationen zu Studien- und Medikationsabbrüchen, ICE, Protokollverletzungen (insbesondere zur Randomisierung) und Begleitmedikationen, weshalb relevante potentielle Einflüsse auf das Verzerrungspotential in beiden AWG nicht abschließend geprüft werden können und somit zum hohen Verzerrungspotential beitragen.

In Bezug auf die Ergebnissicherheit und externen Validität sind die geringe Größe der Teilpopulationen, insbesondere für IC-MPGN (C3G: N = 51 vs. 45; IC-MPGN: N = 12 vs. 16), und der kurze doppelblinde Beobachtungszeitraum von 26 Wochen einschränkend zu berücksichtigen. Für das AWG A ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Personen mit sekundären Formen der C3G von der Studie ausgeschlossen wurden.

Aufgrund der vorliegenden Angaben können sich Einschränkungen der Ergebnissicherheit bei älteren Patientinnen und Patienten, bei jenen mit schwerer Niereneinschränkung sowie bei Personen mit einer Kontraindikation gegenüber RAS-Inhibitoren ergeben. So war bspw. die Hälfte der eingeschlossenen Personen in AWG A zwischen 12 und 20 Jahren und in AWG B zwischen 12 und 16 Jahren alt. Mögliche weitere Einschränkungen der externen Validität können sich zudem für beide AWG durch den Ausschluss von Personen mit einem Körpergewicht über 100 kg und nur wenigen Einschlüssen von Personen mit einer Nierentransplantation sowie von Personen mit dem C3G-Subtyp „DDD“ ergeben.

4.4 Mortalität

Während der RCP von 26 Wochen ist im Pegcetacoplan-Arm eine Person mit C3G (AWG A) verstorben, während bei IC-MPGN (AWG B) keine Todesfälle aufgetreten sind. Abgesehen vom hohen Verzerrungspotential, hauptsächlich aufgrund der Baseline-Imbalancen, ist aufgrund der sehr kurzen Beobachtungszeit von 6 Monaten keine aussagekräftige Einschätzung der Mortalität für die vorliegenden AWG möglich.

4.5 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU in der Studie VALIANT Daten bzgl. der Endpunkte „Proteinurie“, „eGFR“, „Kombinierter Nierenendpunkt“, „C3c-Färbung“ und „Serum-C3-Konzentration“ sowie der PRO-Instrumente „FACIT-Fatigue“ bzw. „Peds FACIT-F“, „WPAI:SHP (Frage 6)“, „PGI-C“ und „EQ-5D-VAS“ vor. Der primäre Endpunkt „Proteinurie“ wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt. Aufgrund der Einschätzung der EMA zur Bedeutung der eGFR hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse der „Proteinurie“, werden die Ergebnisse zur eGFR ebenfalls im Anhang dargestellt.

Zu den PRO-Instrumenten lagen sowohl in AWG A als auch in AWG B u. a. unzureichende Rückläufe zu nur einem post-Baseline-Erhebungszeitpunkt und teilweise hohe differentielle Rückläufe zwischen den Behandlungsgruppen vor, weshalb diese Endpunkte nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

4.6 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legte der pU für die Nutzenbewertung Daten zur Veränderung in den Domänen des KDQOL-36 vor. In der vorliegenden Studienpopulation mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion im Vergleich zur Validierungspopulation kann es möglicherweise zu Deckeneffekten und einer eingeschränkten Änderungssensitivität kommen, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist. Die detaillierte Bewertung des Endpunkts ist in Kapitel 2.3 abgebildet.

C3G (AWG A)

In der C3G-Teilpopulation (AWG A) zeigen sich keine signifikanten Effekte in den Domänenscores sowie dem ergänzend dargestellten Gesamtscore (KSS) des KDQOL-36. Aufgrund von Ungleichgewichten bei relevanten klinischen prognostischen Krankheitsfaktoren zwischen den Studienarmen zu Baseline, die auf ein höheres Krankheitsstadium in der Pegcetacoplan-Gruppe hinweisen können, sowie aufgrund des hohen Anteils von fehlenden Werten zu Woche 26 und dem unklaren Imputationsvorgehen, liegt ein hohes Verzerrungspotential für den Endpunkt vor.

IC-MPGN (AWG B)

Ergebnisse der IC-MPGN-Teilpopulation (AWG B) konnten aufgrund einer zu geringen Anzahl von Personen, die zu Woche 26 in die Analyse (41,7 % im Pegcetacoplan-Arm) eingingen, nicht berücksichtigt werden.

4.7 Sicherheit

Für die Auswertungen der Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ wurden UE berücksichtigt, die ab der 1. Dosis der Studienmedikation bis 56 Tage nach der letzten Dosis erhoben wurden bzw. bei vorzeitigem Behandlungsabbruch bis 8 Wochen nach der letzten Dosis, wenn der Abbruch nach Woche 18 erfolgte. In beiden Studienarmen der jeweiligen AWG betrug die Dauer der Behandlung im Median etwa 26 Wochen. Angaben zur Beobachtungszeit liegen nicht vor, weshalb nicht auszuschließen ist, dass Abweichungen bei den Beobachtungszeiten für UE zwischen den Studienarmen vorliegen könnten. Da in AWG A in beiden Studienarmen jedoch 4 Personen die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen haben, wird dadurch nur von geringen Abweichungen und somit einem geringen verzerrendem Einfluss ausgegangen. In AWG B wurden insgesamt keine Abbrüche der Studienmedikation aufgrund eines UE berichtet, weswegen dadurch keine Auswirkungen auf das Verzerrungspotential vorliegen. Für beide AWG liegen jedoch weiterhin keine Beobachtungszeiten vor. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population.

Es erfolgte eine studienindividuelle Einteilung des Schwergrads eines UE nach mild / moderat / schwer, für die der pU keine Begründung vorlegt. Als schwere UE wurden – neben anderen möglichen Ereignissen – in der Studie Beeinträchtigungen klassifiziert, die normale Alltagsaktivitäten unmöglich machen. Gleichzeitig wurde u. a. ein Ereignis den SUE zugeordnet, wenn eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit normale alltägliche Aktivitäten auszuführen vorlag. Demnach waren Ereignisse zu Einschränkungen der alltäglichen Aktivitäten für schwere UE schwerwiegender bzw. eingegrenzter formuliert als für SUE. Die Operationalisierung der Schweregradeinteilung kann dazu geführt haben, dass einzelne UE, die als SUE gewertet worden sind, nicht gleichzeitig in die schweren UE eingehen und es sich somit im Vergleich zu anderen etablierten Schweregradeinteilungen von UE um eine Untererfassung der schweren UE handeln könnte. Dies kann eine mögliche Erklärung dafür sein, dass in beiden AWG geringfügig mehr SUE als schwere UE berichtet wurden (siehe Tabelle 12) und ist bei der Interpretation der diesbezüglichen Ergebnisse zu berücksichtigen.

C3G (AWG A)

Innerhalb der 26-wöchigen RCP trat bei 42 Personen (82,3 %) im Pegcetacoplan-Arm und bei 42 (93,3 %) im Placebo-Arm mindestens ein UE auf. Nur 2 Personen (3,9 %) im Pegcetacoplan-Arm und 3 (6,7 %) im Placebo-Arm hatten ein UE mit dem Schweregrad „schwer“. Mit 5 Personen (9,8 %) mit Ereignissen im Pegcetacoplan-Arm und 4 (8,9 %) im Placebo-Arm traten SUE in etwa gleichhäufig auf. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist die eingangs genannte Besonderheit der studieneigenen Schweregradeinteilung zu berücksichtigen. In beiden Armen traten 2 UE auf (ca. je 4 %), die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Es wurden weder auf Ebene der zusammengefassten UE noch auf Ebene der SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen berichtet.

Post hoc in Modul 4 zeigt der pU Auswertungen, in denen Progressionsereignisse ausgeschlossen wurden. Es findet sich jedoch keine Rationale zu den ausgewählten Progressionsereignissen, weshalb die Adäquatheit dieser Analyse inhaltlich nicht abschließend bewertet werden kann. Auch unter Herausrechnung der Progressionsereignisse ergeben sich jedoch keine signifikanten Effekte.

IC-MPGN (AWG B)

Innerhalb der 26-wöchigen RCP trat bei allen Personen im Pegcetacoplan-Arm und bei 15 (94 %) im Placebo-Arm mindestens ein UE auf. Nur 1 Person (8 %) im Pegcetacoplan-Arm und 3 Personen (6 %) im Placebo-Arm hatten ein schweres UE. SUE traten bei 1 Person (8 %) im Pegcetacoplan-Arm und bei 2 (13 %) im Placebo-Arm auf. Auch hier ist bei der Interpretation dieser Ergebnisse die eingangs genannte Besonderheit der studieneigenen Schweregradeinteilung zu berücksichtigen. Es traten keine UE auf, die zu einem Abbruch der Studienmedikation oder zum Tod führten.

Ähnlich wie zu AWG A wurden auch in AWG B zur Sicherheit fast keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen berichtet. Einzig für „UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ “ zeigte sich auf SOC-Ebene zwischen den beiden Studienarmen bei „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,92 (95%-KI: [1,18; 3,13]); $p = 0,009$). Es traten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen in den Endpunkten „Schwere UE“ und „SUE“ auf.

Auch in AWG B zeigen die ohne Rationale post hoc vorgelegten Auswertungen unter Herausrechnung von Progressionsereignissen keine signifikanten Effekte.

Eine Bewertung des Sicherheitsprofils von Pegcetacoplan im Vergleich zu Placebo ist aufgrund der geringen Stichprobe insbesondere in AWG B (IC-MPGN) besonders in Hinblick auf schwere UE und SUE eingeschränkt möglich.

Die EMA stuft das Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan insgesamt als handhabbar ein [8].

Das Verzerrungspotential wurde insbesondere aufgrund der separaten Auswertung von 2 Teilpopulationen und den vorliegenden Baseline-Imbalancen sowohl für die C3G-Population (AWG A) als auch für die IC-MPGN-Population (AWG B) in der Gesamtschau als hoch eingestuft. Dabei muss auch bei der Endpunktkategorie „Sicherheit“ das möglicherweise fortgeschrittenere Krankheitsstadium in der Pegcetacoplan-Gruppe berücksichtigt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Pegcetacoplan ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G) oder primärer immunkomplexvermittelter membranproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert. Die Nutzenbewertung von Pegcetacoplan basiert auf der zulassungsbegründenden Studie VALIANT, eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pegcetacoplan gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit C3G und IC-MPGN.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Pegcetacoplan ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie VALIANT für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B); ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT Darstellung der Ergebnisse	Pegcetacoplan N = 51		Placebo N = 45		Pegcetacoplan vs. Placebo	Effekt
Mortalität						
Todesfälle¹⁾	<i>N²⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N²⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
C3G (AWG A)	51	1 (2,0)	45	0 (0)	2,65 [0,11; 63,56]; 0,54 ³⁾	↔
IC-MPGN (AWG B)	12	0 (0)	16	0 (0)	⁻⁴⁾	↔
Lebensqualität						
KDQOL-36⁵⁾	<i>N⁶⁾</i>	<i>Personen mit Ver- schlechterung⁷⁾⁸⁾, n (%)</i>	<i>N⁹⁾</i>	<i>Personen mit Ver- schlechterung⁷⁾⁸⁾, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert¹⁰⁾</i>	
Domäne „Krankheitslast der Nierenkrankheit“						
C3G (AWG A)	51	11 (21,6)	45	7 (15,5)	1,39 [0,59; 3,27]; 0,46	↔
Domäne „Symptome und Probleme der Nierenkrankheit“						
C3G (AWG A)	51	6 (11,8)	45	0 (0)	11,5 [0,67; 198,6]; 0,09 ³⁾	↔
Domäne „Auswirkungen der Nierenkrankheit“						
C3G (AWG A)	51	8 (15,7)	45	7 (15,6)	1,02 [0,40; 2,58]; 0,97	↔
Domäne „Physical Component Summary“ (PCS)						
C3G (AWG A)	51	0 (0)	45	0 (0)	⁻¹¹⁾	↔
Domäne „Mental Component Summary“ (MCS)						
C3G (AWG A)	51	4 (7,8)	45	1 (2,2)	3,53 [0,41; 30,4]; 0,25	↔
Sicherheit¹²⁾¹³⁾						
Unerwünschte Ereignisse	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
Schwere UE¹⁴⁾						
C3G (AWG A)	51	2 (3,9)	45	3 (6,7)	0,59 [0,10; 3,36]; 0,55	↔
IC-MPGN (AWG B)	12	1 (8,3)	16	1 (6,2)	1,33 [0,09; 19,23]; 0,83	↔
SUE						
C3G (AWG A)	51	5 (9,8)	45	4 (8,9)	1,10 [0,32; 3,86]; 0,88	↔
IC-MPGN (AWG B)	12	1 (8,3)	12	2 (12,5)	0,67 [0,07; 6,52]; 0,73	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte						
C3G (AWG A)	51	2 (3,9)	45	2 (4,4)	0,88 [0,13; 6,01]; 0,90	↔

Studie VALIANT Darstellung der Ergebnisse	Pegcetacoplan N = 51		Placebo N = 45		Pegcetacoplan vs. Placebo	Effekt
IC-MPGN (AWG B)	12	0 (0)	16	0 (0)	¹⁵⁾	↔

¹⁾ Todesfälle wurden über die Sicherheit kontinuierlich erhoben.

²⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

³⁾ Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm vor (z. B. Nullzellenkorrektur).

⁴⁾ Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen vor (z. B. Nullzellenkorrektur). Der pU gibt ein RR von 1,31 und einen p-Wert von 0,89 an. Ein Vorteil oder Nachteil für Pegcetacoplan lässt sich anhand dessen nicht ableiten.

⁵⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0–100. Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an.

⁶⁾ Anzahl der Personen in der Analyse beruht auf imputierten Werten. Die Anzahl der Personen mit C3G mit imputierten Werten im Pegcetacoplan-Arm beträgt 13 (25,5 %).

⁷⁾ Veränderung des Scores um ≥ 15 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

⁸⁾ Personen mit einem Baseline-Wert von ≤ 15 Punkten, die im Studienverlauf somit keine Verschlechterung um mind. 15 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert zeigen konnten, wurden als Non-Responder gezählt. Auf Basis der Angaben zu den Baseline-Werten (s. Tabelle 10) für den Gesamtscore (KSS) davon keine Personen betroffen waren. Für die domänenspezifischen Scores liegen jedoch keine Angaben zu Baseline-Werten vor, weshalb unklar ist, wie viele Personen dies betrifft.

⁹⁾ Anzahl der Personen in der Analyse beruht auf imputierten Werten. Die Anzahl der Personen mit C3G mit imputierten Werten im Placebo-Arm beträgt 13 (28,9 %).

¹⁰⁾ Die Berechnung des RR und zugehörigen 95%-KI sowie des p-Werts (Wald-Test) wurde post hoc mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe, den studienspezifischen Stratifikationsfaktoren (Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein); Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)) sowie dem Baseline-Wert als Kovariaten geschätzt.

¹¹⁾ Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen vor (z. B. Nullzellenkorrektur). Der pU gibt ein RR von 0,88 und einen p-Wert von 0,95 an. Ein Vorteil oder Nachteil für Pegcetacoplan lässt sich anhand dessen nicht ableiten.

¹²⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

¹³⁾ Die Sicherheitspopulation entsprach der ITT-Population.

¹⁴⁾ Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (s. Kapitel 2.3.4).

¹⁵⁾ Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen vor (z. B. Nullzellenkorrektur). Der pU gibt ein RR von 1,31 und einen p-Wert von 0,89 an. Ein Vorteil oder Nachteil für Pegcetacoplan lässt sich anhand dessen nicht ableiten.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; IC-MPGN: Immunkomplexvermittelte membranproliferative Glomerulonephritis; ITT: Intention to Treat; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life instrument – 36 items; KI: Konfidenzintervall; KSS: Kidney Summary Score; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in patients with C3 glomerulopathy or immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis; Pegcetacoplan (APL2-C3G-310); clinical study report, lab standards [unveröffentlicht]. 05.05.2025.
2. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in patients with C3 glomerulopathy or immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis; Pegcetacoplan (APL2-C3G-310); clinical study report, week 52 analysis [unveröffentlicht]. 05.05.2025.
3. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in patients with C3 glomerulopathy or immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis; Pegcetacoplan (APL-2); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 05.05.2025.
4. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in patients with C3 glomerulopathy or immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis; Pegcetacoplan (APL-2); study protocol [unveröffentlicht]. 05.05.2025.
5. **Caravaca-Fontan F, Fakhouri F, Licht C, Pickering MC, Schaefer F, Wong E.** Delphi consensus on surrogate end points in C3 glomerulopathy and primary immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2026;11(2):103671. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2025.10.028>.
6. **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN).** Außerordentliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Akzeptanz der geschätzten glomerulären Filtrationsrate und Albuminurie/Proteinurie als Surrogatparameter für die Progression bei chronischer Nierenkrankheit [online]. 01.09.2025. Berlin (GER): DGfN; 2025. [Zugriff: 07.05.2026]. URL: https://www.dgfn.eu/stellungnahmen-details/stellungnahme-zur-akzeptanz-der-geschaetzten-glomerulaeren-filtrationsrate-und-albuminurie-proteinurie-als-surrogatparameter-fuer-die-progression-bei-ckd.html?file=files/content/stellungnahmen/2025/2025-09-01_Stellungnahme-DGfN-Surrogatvalidierung%20bei%20CKD%20an%20G-BA.pdf.
7. **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN).** Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN); S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer: 090-003. Last updated: 03.2025. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 07.05.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/090-003|_S3_Diagnose_Therapie_Glomerulonephritiden_2025-06.pdf.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Aspaveli: European public assessment report EMEA/H/C/005553/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2021. [Zugriff: 12.02.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aspaveli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. **FACIT Group.** Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (Peds FACIT-F) [online]. FACIT Group. [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <https://www.facit.org/measures/Peds-facit-f>.

10. **Fernandes KP, Teixeira BS, Arnold BJ, Mendonca T, Oliveira SM, Silva C.** Cross-cultural adaptation and validation of the universal Portuguese-version of the Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (Peds FACIT-F). *J Pediatr (Rio J)* 2020;96(4):456-463. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2019.01.003>.
11. **Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Amin N, Carter WB, et al.** Kidney disease quality of life short form (KDQOL-SF™), version 1.3 [online]. Santa Monica (USA): Rand; 1997. [Zugriff: 07.05.2026].
URL: <https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/papers/2006/P7994.pdf>.
12. **Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB.** Development of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOL) instrument. *Qual Life Res* 1994;3(5):329-338. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00451725>.
13. **Holtkamp F, Gudmundsdottir H, Maciulaitis R, Benda N, Thomson A, Vetter T.** Change in albuminuria and estimated GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: A perspective from European regulators. *Am J Kidney Dis* 2020;75(1):6-8. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.019>.
14. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group.** KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
15. **Lai JS, Cella D, Kupst MJ, Holm S, Kelly ME, Bode RK, et al.** Measuring fatigue for children with cancer: development and validation of the pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (Peds FACIT-F). *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(7):471-479. <https://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e318095057a>.
16. **Peipert JD, Bentler PM, Klicko K, Hays RD.** Psychometric Properties of the Kidney Disease Quality of Life 36-Item Short-Form Survey (KDQOL-36) in the United States. *Am J Kidney Dis* 2018;71(4):461-468. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.020>.
17. **Peipert JD, Nair D, Klicko K, Schatell DR, Hays RD.** Kidney Disease Quality of Life 36-Item Short Form Survey (KDQOL-36) Normative Values for the United States Dialysis Population and New Single Summary Score. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(4):654-663. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2018100994>.
18. **RAND Corporation.** Kidney Disease Quality of Life Instrument (KDQOL) [online]. Santa Monica (USA): Rand; 2026. [Zugriff: 07.05.2026].
URL: <https://www.rand.org/health/surveys/kdqol.html>.
19. **Reilly Associates.** Work productivity and activity impairment questionnaire: specific health problem V2.0 (WPAI-SHP), [online]. 2010. [Zugriff: 07.05.2026].
URL: http://www.reillyassociates.net/WPAI_SHP.html.
20. **Rodriguez A, Reise SP, Haviland MG.** Evaluating bifactor models: calculating and interpreting statistical indices. *Psychol Methods* 2016;21(2):137-150. <https://dx.doi.org/10.1037/met0000045>.
21. **Shaheen AAM, Masoud A, Omar MTA.** Measurement properties of the Arabic version of the pediatric functional assessment of chronic illness therapy-fatigue in children with cancer. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2023;36(4):921-930. <https://dx.doi.org/10.3233/BMR-220234>.
22. **Swedish Orphan Biovitrum.** Aspaveli 1 080 mg Infusionslösung [online]. Frankfurt/Main (GER): 2026. [Zugriff: 12.02.2026].
URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023594/aspaveli-1-080-mg-infusionsloesung>.

23. **Swedish Orphan Biovitrum.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 C: Pegcetacoplan (Aspaveli), Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 10.02.2026.
24. **Swedish Orphan Biovitrum.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 C: Pegcetacoplan (Aspaveli); Anhang 4_G [unveröffentlicht]. 10.02.2026.
25. **Swedish Orphan Biovitrum.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 D: Pegcetacoplan (Aspaveli), Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit primärer immunkomplexvermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis (pIC-MPGN); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 10.02.2026.
26. **Swedish Orphan Biovitrum.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 D: Pegcetacoplan (Aspaveli), Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit primärer immunkomplexvermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis (pIC-MPGN); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2026.
27. **Swedish Orphan Biovitrum.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 D: Pegcetacoplan (Aspaveli); Anhang 4_G [unveröffentlicht]. 10.02.2026.
28. **Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD.** A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34(3):220-233. <https://dx.doi.org/10.1097/00005650-199603000-00003>.

Anhang

Ergebnisse für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) der eingeschlossenen Studie

Morbidität

Proteinurie

Tabelle 17: Veränderung der log-transformierten FMU-uPCR gegenüber Baseline für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B); Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT log-transformierte FMU-uPCR (mg/g)	C3G (AWG A)		IC-MPGN (AWG B)	
	Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45	Pegcetacoplan N = 12	Placebo N = 16
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	51 (100) 7,74 (0,66)	45 (100) 7,52 (0,60)	12 (100) 8,15 (0,60)	16 (100) 7,85 (0,73)
<i>Woche 26</i> n (%) MW (SD)	47 (92,2) 6,73 (1,19)	41 (91,1) 7,44 (0,71)	11 (91,7) 6,77 (1,60)	15 (93,8) 7,76 (0,93)
<i>Veränderung Woche 26 zu Baseline¹⁾</i> n (%) LS Mean [95%-KI]	51 (100) ²⁾ -1,06 [k. A.]	45 (100) ²⁾ 0,02 [k. A.]	12 (100) ²⁾ -1,30 [k. A.]	16 (100) ²⁾ 0,03 [k. A.]
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen¹⁾</i> LS Mean [95%-KI] ³⁾ p-Wert	-1,07 [-1,37; -0,78] < 0,0001		-1,33 [-2,18; -0,48] 0,0021	

¹⁾ Die Angaben zu Veränderungen werden vorliegend zu den Werten der Wochen 24–26 gezogen, wie präspezifiziert für die primäre Analyse.

²⁾ Imputierte Werte (s. Kapitel 2.4). Wie sich die fehlenden Werte auf die Populationen C3G und IC-MPGN verteilen, ist nicht berichtet.

³⁾ Das MMRM verwendet feste kategoriale Effekte für Behandlungsgruppe, Visite, Krankheitstyp, Einnahme von Immunsuppressiva zu Studienbeginn, Stratifizierungsfaktoren und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des logarithmisch transformierten uPCR-Werts zu Studienbeginn.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; FMU: Erster Morgenurin; IC-MPGN: Immunkomplexvermittelte membranproliferative Glomerulonephritis; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; uPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio.

eGFR

Tabelle 18: Veränderung der eGFR gegenüber Baseline für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B); Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT eGFR	C3G (AWG A)		IC-MPGN (AWG B)	
	Pegcetacoplan N = 51	Placebo N = 45	Pegcetacoplan N = 12	Placebo N = 16
<i>Baseline</i>				
n (%)	51 (100)	45 (100)	12 (100)	16 (100)
MW (SD)	77,8 (33,9)	90,7 (39,0)	81,6 (36,3)	77,5 (30,5)
<i>Woche 26</i>				
n (%)	48 (94,1)	41 (91,1)	11 (91,7)	16 (100)
MW (SD)	74,6 (33,8)	83,0 (36,0)	79,4 (29,1)	69,6 (29,3)
<i>Veränderung Woche 26 zu Baseline¹⁾</i>				
n (%)	51 (100) ²⁾	45 (100) ²⁾	12 (100) ²⁾	16 (100) ²⁾
LS Mean (SE)	-2,5 (2,4)	-7,7 (2,0)	1,9 (5,5)	-7,4 (4,5)
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen²⁾</i>				
LS Mean [95%-KI] ³⁾	5,2 [-1,0; 11,4]		9,3 [-4,7; 23,3]	
p-Wert	0,10		0,19	

¹⁾ Die Angaben zu Veränderungen werden vorliegend zu den Werten der Wochen 24–26 gezogen, wie präspezifiziert für die primäre Analyse.

²⁾ Imputierte Werte (s. Kapitel 2.4). Wie sich die fehlenden Werte auf die Populationen C3G und IC-MPGN verteilen, ist nicht berichtet.

³⁾ Das MMRM verwendet feste kategoriale Effekte für Behandlungsgruppe, Visite, Krankheitstyp, Einnahme von Immunsuppressiva zu Studienbeginn, Stratifizierungsfaktoren und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des logarithmisch transformierten uPCR-Werts zu Studienbeginn.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IC-MPGN: Immunkomplexvermittelte membranproliferative Glomerulonephritis; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; uPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio.

Sicherheit

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Populationen C3G (AWG A) und IC-MPGN (AWG B) unter Ausschluss von Progressionsereignissen während der verblindeten Behandlungsphase; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

VALIANT Zusammenfassung der UE Personen mit mind. einem ...	C3G (AWG A)			IC-MPGN (AWG B)		
	Pegcetacoplan N = 51 n (%)	Placebo N = 45 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	Pegcetacoplan N = 12 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
UE	41 (80,4)	41 (91,1)	-	12 (100)	15 (93,8)	-
schweren UE ²⁾	2 (3,9)	2 (4,4)	0,88 [0,13; 6,01]; 0,90	1 (8,3)	1 (6,2)	1,33 [0,09; 19,2]; 0,83
SUE	5 (9,8)	3 (6,7)	1,47 [0,37; 5,81]; 0,58	1 (8,3)	2 (12,5)	0,67 [0,07; 6,52]; 0,73
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	2 (3,9)	1 (2,2)	1,76 [0,17; 18,8]; 0,64	0 (0)	0 (0)	³⁾

¹⁾ Die Berechnung des RR und zugehörigen 95%-KI sowie des p-Werts (Wald-Test) wurde post hoc mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe, den studienspezifischen Stratifikationsfaktoren (Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein); Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)) sowie dem Baseline-Wert als Kovariaten geschätzt.

²⁾ Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (s. Kapitel 2.3.4).

³⁾ Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen vor (z. B. Nullzellenkorrektur). Der pU gibt ein RR von 1,31 und einen p-Wert von 0,89 an. Ein Vorteil oder Nachteil für Pegcetacoplan lässt sich anhand dessen nicht ableiten.

Abkürzungen: - : nicht berechenbar; AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; IC-MPGN: Immunkomplex-vermittelte membranproliferative Glomerulonephritis; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Ergebnisse für die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studie

Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 20: Allgemeine Angaben der Gesamtpopulation; Studie VALIANT

Studie VALIANT Allgemeine Angaben	Pegcetacoplan N = 63	Placebo N = 61
ITT-/Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	63 (100)	61 (100)
Abbruch der Gabe der Studienmedikation, n (%) ²⁾	2 (3,2)	4 (6,6)
Aufgrund von:		
UE	2 (3,2)	1 (1,6) ³⁾
Entzug der Einwilligungserklärung	0 (0)	1 (1,6)
Schwangerschaft	0 (0)	1 (1,6)
Non-Compliance	0 (0)	1 (1,6)
Abbruch der Studie, n (%)	2 (3,2)	4 (6,6)
Aufgrund von:		
Lost to Follow-up	0 (0)	1 (1,6)
Entzug der Einverständniserklärung	0 (0)	2 (3,3)
Schwangerschaft	0 (0)	1 (1,6)
Entscheidung des (ärztlichen) Prüfpersonals	1 (1,6)	0 (0)
Tod	1 (1,6)	0 (0)
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max)	25,7 (0,14; 29,6)	25,7 (8,57; 29,1)
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)	k. A.	k. A.

¹⁾ Definition s. Kapitel 2.4. In der vorliegenden Studie stimmen die ITT- und die Sicherheitspopulation überein.

²⁾ Es liegen Behandlungsarm-übergreifend Abweichungen zwischen der Anzahl an Personen mit Abbruch der Studienmedikation (n = 6) und dem ICE-Behandlungsabbruch (n = 3) vor. Eine Rationale liegt nicht vor.

³⁾ Diskrepanz zu Angaben der Abbrüche wegen UE (s. Tabelle 26). Es wird angenommen, dass es sich um ein Progressionsereignis handelt, weshalb es nicht als UE gewertet wird, das zum Abbruch führt.

Abkürzungen: ICE: Interkurrentes Ereignis; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 21: Charakterisierung der Gesamtpopulation; Studie VALIANT

Studie VALIANT Charakterisierung der Studienpopulation	Pegcetacoplan N = 63	Placebo N = 61
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	28,2 (17,1) 19,0 (12,0; 62,0)	23,6 (14,3) 19,0 (12,0; 74,0)
<i>Altersgruppe, n (%)</i> 12–17 Jahre ≥ 18 Jahre	28 (44,4) 35 (55,6)	27 (44,3) 34 (55,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	26 (41,3) 37 (58,7)	28 (45,9) 33 (54,1)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch asiatisch afroamerikanisch Ureinwohner Alaskas andere	45 (71,4) 9 (14,3) 1 (1,6) 1 (1,6) 7 (11,1)	46 (75,4) 9 (14,8) 0 (0) 0 (0) 6 (9,8)
<i>Region, n (%)</i>	k. A.	k. A.
<i>BMI zu Baseline (kg/m²)</i> MW (SD) Median (min; max)	23,0 (5,2) 21,9 (14,6; 40,0)	22,3 (4,6) 21,2 (15,1; 36,5)
<i>Systolischer Blutdruck zu Baseline (mmHg)</i> MW (SD) Median (min; max)	122,5 (12,2) 124,0 (90,0; 147,0)	123,2 (13,9) 124,0 (94,0; 154,0)
<i>Diastolischer Blutdruck zu Baseline (mmHg)</i> MW (SD) Median (min; max)	76,5 (11,9) 77,0 (44,0; 100,0)	76,6 (11,7) 78,0 (49,0; 97,0)
<i>Diagnostizierte Erkrankung auf Basis der Screening-Biopsie, n (%)</i> C3G C3GN DDD unbestimmt primäre IC-MPGN	51 (81,0) 45 (71,4) 4 (6,3) 2 (3,2) 12 (19,0)	45 (73,8) 41 (67,2) 4 (6,6) 0 (0) 16 (26,2)
<i>Potentielle Risikofaktoren für C3G/IC-MPGN, n (%)</i> Genetische Risikofaktoren Autoantikörper Andere	4 (6,3) 12 (19,0) 8 (12,7)	10 (16,4) 9 (14,8) 8 (13,1)
<i>Krankheitsmanifestationen, n (%)¹⁾</i> Ödeme Fatigue Hämaturie Hoher Blutdruck Hyperlipidämie Nephrotisches Syndrom Proteinurie Verminderte GFR	45 (71,4) 16 (25,4) 37 (58,7) 35 (55,6) 24 (38,1) 32 (50,8) 58 (92,1) 21 (33,3)	32 (52,5) 8 (13,1) 39 (63,9) 29 (47,5) 19 (31,1) 27 (44,3) 55 (90,2) 14 (23,0)

Studie VALIANT Charakterisierung der Studienpopulation	Pegcetacoplan N = 63	Placebo N = 61
<i>Drusen, n (%)</i>		
ja	1 (1,6)	0 (0)
nein	31 (49,2)	28 (54,9)
unbekannt	31 (49,2)	33 (54,1)
<i>Vorherige Nierentransplantationen, n (%)</i>		
Ja	5 (7,9)	4 (6,6)
Nein	58 (92,1)	57 (93,4)
<i>Zeit seit letzter Nierentransplantation (Jahre)</i>		
N	5 (7,9)	4 (6,6)
MW (SD)	11,4 (6,70)	5,8 (6,39)
Median (min; max)	11,3 (3,8; 19,1)	3,3 (1,5; 15,3)
<i>Anzahl Nierentransplantationen, n (%)</i>		
N	5 (7,9)	4 (6,6)
1	4 (80,0)	4 (100)
2	1 (20,0)	0 (0)
<i>Vorherige Dialyse n (%)</i>		
Ja	4 (6,3)	3 (4,9)
nein	59 (93,7)	58 (95,1)
<i>Baseline 24-Stunden-uPCR (mg/g)</i>		
MW (SD)	3.954,7 (2.887,7)	3.290,1 (2.357,5)
Median (min; max)	3.151,0 (631,0; 14.624,0)	2.450,0 (730,0; 14.351,0)
<i>Baseline 3-facher FMU-uPCR (mg/g)</i>		
MW (SD)	3.116,2 (2.397,4)	2.540,8 (2.014,6)
Median (min; max)	2.389,2 (713,6; 11.418,0)	1.815,6 (783,4; 10.439,0)
<i>Baseline eGFR (ml/min/1,73 m²)</i>		
MW (SD)	78,5 (34,1)	87,2 (37,2)
Median (min; max)	78,0 (25,0; 161,0)	91,0 (24,0; 156,0)
<i>Baseline Serumkreatinin (mg/dl)</i>		
MW (SD)	1,1 (0,57)	1,1 (0,7)
Median (min; max)	1,0 (0,5; 2,7)	0,8 (0,4; 3,0)
<i>Baseline Serum-C3-Konzentration (mg/dl)</i>		
MW (SD)	60,6 (45,7)	56,3 (35,6)
Median (min; max)	60,0 (10,0; 160,0)	60,0 (10,0; 130,0)
<i>Baseline Serumalbumin (g/dl)</i>		
MW (SD)	3,3 (0,6)	3,4 (0,7)
Median (min; max)	3,4 (1,8; 4,6)	3,4 (1,9; 4,8)
<i>Baseline FACIT-Fatigue und Peds FACIT-F²⁾ (gepoolt)</i>		
N	54 (85,7)	58 (95,1)
MW (SD)	39,4 (10,1)	38,5 (10,4)
Median (min; max)	42,0 (10,0; 52,0)	41,5 (7,0; 52,0)
<i>Baseline EQ-5D-VAS³⁾</i>		
N	50 (79,4)	55 (90,2)
MW (SD)	75,3 (18,7)	73,5 (19,1)
Median (min; max)	80,0 (20,0; 100,0)	75,0 (19,0; 100,0)

Studie VALIANT Charakterisierung der Studienpopulation	Pegcetacoplan N = 63	Placebo N = 61
<i>Baseline WPAI:SHP (Frage 6)⁴⁾</i> N MW (SD) Median (min; max)	53 (84,1) 2,5 (2,9) 2,0 (0,0; 8,0)	56 (91,8) 2,4 (2,8) 1,0 (0,0; 9,0)
<i>Baseline KDQOL-36⁵⁾ (KSS)⁶⁾</i> N MW (SD) Median (min; max)	57 (90,5) 78,2 (14,6) 81,5 (36,0; 100,0)	57 (93,4) 79,5 (14,6) 82,6 (32,0; 100,0)
<i>Zeit seit Diagnose (Jahre)</i> N MW (SD) Median (min; max)	63 (100) 3,4 (3,4) 3,1 (0,3; 18,4)	61 (100) 3,6 (3,1) 3,3 (0,0; 13,8)
<i>Zeit seit letztem post-transplantären Rezidiv (Jahre)⁷⁾</i> N MW (SD) Median (min; max)	5 (7,9) 1,5 (1,5) 0,5 (0,4; 3,6)	4 (6,6) 1,4 (1,6) 0,7 (0,3; 3,8)
<i>Zeit von Nierentransplantation bis Rezidiv (Jahre)</i> N MW (SD) Median (min; max)	5 (7,9) 9,9 (7,1) 10,8 (2,3; 18,7)	4 (6,6) 4,4 (7,1) 1,3 (0,3; 15,0)
<i>Nierenbiopsie zu Baseline⁸⁾</i> ja nein	k. A. k. A.	k. A. k. A.

¹⁾ Es werden durch den pU keine Definitionen (z. B. für „Hoher Blutdruck“, „Verminderte GFR“ etc.) vorgelegt, sodass unklar bleibt, nach welchen Kriterien bzw. Grenzwerten die Einstufung erfolgte.

²⁾ Die Skalenspannweite beträgt jeweils 0–52. Höhere Werte zeigen geringere Beeinträchtigungen an.

³⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0–100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand an.

⁴⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0–10. Höhere Werte zeigen eine stärkere Verringerung der alltäglichen Aktivitäten an.

⁵⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0–100. Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an.

⁶⁾ Die berichteten Baseline-Werte (MW und Median) liegen lediglich für den KSS vor.

⁷⁾ Stratifikationsfaktor war „Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein)“.

⁸⁾ Stratifikationsfaktor. Als „ja“ zählt sowohl eine Nierenbiopsie unmittelbar zu Beginn der Studie als auch eine bis maximal 28 Wochen vor Randomisierung zurückliegende Baseline-Biopsie. Es fehlen Angaben zur Anzahl an Biopsien für < 18-jährige Personen, welche eine länger als 28 Wochen zurückliegende Biopsie haben konnten.

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; C3G: C3-Glomerulopathie; C3GN: C3-Glomerulonephritis; DDD: Dense Deposit Disease; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; FMU: Erster Morgenurin; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; IC-MPGN: Immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life instrument – 36 items; k. A.: keine Angabe; KSS: Kidney Summary Score; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; uPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio; WPAI:SHP: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem.

Protokollverletzungen

Bei 57 Personen (90,5 %) im Pegcetacoplan-Arm und 58 (95 %) im Placebo-Arm traten Protokollverletzungen jeglicher Art auf. Schwere Protokollverletzungen lagen bei 31 Personen (49 %) im Pegcetacoplan-Arm und bei 34 (56 %) im Placebo-Arm vor. Hauptgrund war „Studienablauf“ (Laborthemen: 22 % und 18 %; Randomisierung: 11 % und 15 %). Protokollverletzungen > 10 % traten zusätzlich bei „Andere Studienabläufe“ und „Einverständniserklärung“ auf.

Begleitmedikation

Tabelle 22: Begleitmedikation mit Anteil $\geq 20\%$ Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation; Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT Begleitmedikation	Pegcetacoplan N = 63 n (%)	Placebo N = 61 n (%)
RAS-Inhibitoren	57 (90,5)	56 (91,8)
Immunsuppressiva	47 (74,6)	42 (68,9)
Kortikosteroide	26 (41,3)	24 (39,3)
Antibiotika	26 (41,3)	23 (37,7)
Vitamine	39 (61,9)	39 (63,9)
Analgetika	24 (38,1)	27 (44,3)
Lipidsenkende Wirkstoffe	24 (38,1)	21 (34,4)
Arzneimittel zur Behandlung säurebedingter Erkrankungen	25 (39,7)	19 (31,1)
Diuretika	22 (34,9)	20 (32,8)
Antianämika	20 (31,7)	18 (29,5)
Calciumkanalblocker	23 (36,5)	9 (14,8)
Mineralstoffpräparate	9 (14,3)	18 (29,5)
Betablocker	13 (20,6)	6 (9,8)

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; RAS: Renin-Angiotensin-System.

Mortalität

Die Erhebung der Mortalität in der Studie VALIANT erfolgte im Rahmen der „Sicherheit“. Im Placebo-Arm trat kein Todesfall auf, im Pegcetacoplan-Arm verstarb 1 Person.

Morbidität

Proteinurie

Tabelle 23: Veränderung der log-transformierten FMU-uPCR gegenüber Baseline der Gesamtpopulation; Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT log-transformierte FMU-uPCR (mg/g)	Gesamtpopulation	
	Pegcetacoplan N = 63	Placebo N = 61
<i>Baseline</i>		
n (%)	63 (100)	61 (100)
MW (SD)	7,82 (0,67)	7,61 (0,65)
Median (min; max)	7,78 (6,60; 9,30)	7,50 (6,70; 9,30)
<i>Woche 26</i>		
n (%)	58 (92,1)	56 (91,8)
MW (SD)	6,74 (1,26)	7,53 (0,78)
Median (min; max)	6,96 (4,40; 9,80)	7,60 (5,90; 9,60)
<i>Veränderung Woche 26 zu Baseline¹⁾</i>		
n (%)	63 (100) ²⁾	61 (100) ²⁾
LS Mean [95%-KI]	-1,08 [-1,35; -0,81]	0,02 [-0,11; 0,16]
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen¹⁾</i>		
LS Mean [95%-KI] ³⁾		-1,10 [-1,40; -0,80]
p-Wert		< 0,0001

¹⁾ Die Angaben zu Veränderungen werden vorliegend zu den Werten der Wochen 24–26 gezogen, wie präspezifiziert für die primäre Analyse.

²⁾ Imputierte Werte (s. Kapitel 2.4). Monoton fehlende Werte im Pegcetacoplan-Arm aufgrund eines Studienabbruchs (n = 1) und aus anderen Gründen (n = 4). Monoton fehlende Werte im Placebo-Arm aufgrund des Erhalts einer Rescue-Therapie oder verbotener Therapie (n = 2), Studienabbruch (n = 2) und aus anderen Gründen (n = 2). Insgesamt lagen nicht-monotone fehlende Werte bei 21 Personen (33,3 %) im Pegcetacoplan-Arm und bei 14 (23,0 %) im Placebo-Arm vor.

³⁾ Das MMRM verwendet feste kategoriale Effekte für Behandlungsgruppe, Visite, Krankheitstyp, Einnahme von Immunsuppressiva zu Studienbeginn, Stratifizierungsfaktoren und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des logarithmisch transformierten uPCR-Werts zu Studienbeginn.

Abkürzungen: FMU: Erster Morgenurin; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; uPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio.

eGFR

Tabelle 24: Veränderung der eGFR gegenüber Baseline der Gesamtpopulation; Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT eGFR	Gesamtpopulation	
	Pegcetacoplan N = 63	Placebo N = 61
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	63 (100) 78,5 (34,1)	61 (100) 87,2 (37,2)
<i>Woche 26</i> n (%) MW (SD)	59 (93,7) 75,5 (32,8)	57 (93,4) 79,2 (34,5)
<i>Veränderung Woche 26 zu Baseline¹⁾</i> n (%) LS Mean (SE)	63 (100) ²⁾ -1,50 (2,24)	61 (100) ²⁾ -7,81 (1,92)
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen¹⁾</i> LS Mean [95%-KI] ³⁾ p-Wert		6,31 [0,50; 12,1] 0,03

¹⁾ Die Angaben zu Veränderungen werden vorliegend zu den Werten der Wochen 24–26 gezogen, wie präspezifiziert für die primäre Analyse.

²⁾ Imputierte Werte (s. Kapitel 2.4). Monoton fehlende Werte im Pegcetacoplan-Arm aufgrund eines Studienabbruchs (n = 1) und aus anderen Gründen (n = 3). Monoton fehlende Werte im Placebo-Arm aufgrund des Erhalts einer Rescue-Therapie oder verbotener Therapie (n = 2), Studienabbruch (n = 2) und aus anderen Gründen (n = 1). Insgesamt lagen nicht-monoton fehlende Werte bei 8 Personen (12,7 %) im Pegcetacoplan-Arm und bei 5 (8,2 %) im Placebo-Arm vor.

³⁾ Das MMRM verwendet feste kategoriale Effekte für Behandlungsgruppe, Visite, Krankheitstyp, Einnahme von Immunsuppressiva zu Studienbeginn, Stratifizierungsfaktoren und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des logarithmisch transformierten uPCR-Werts zu Studienbeginn.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; uPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio.

Lebensqualität**KDQOL-36**

Für die Gesamtpopulation werden die post hoc durchgeführten Responderanalysen für den Gesamtscore (KSS), die einzelnen Domänen des krankheitsspezifischen Teils sowie die Domänen „Physical Component Summary“ und „Mental Component Summary“ des SF-12 nachfolgend dargestellt.

Die Ergebnisse des KDQOL-36 für die Gesamtpopulation sind Tabelle 25 zu entnehmen. Analog zu den AWG-spezifischen Analysen liegen keine domänenspezifischen Baseline-Werte vor, sondern nur kontinuierliche Auswertungen für den KSS (siehe Tabelle 21). Die Baseline-Werte (Mittelwert) betragen 78,2 Punkte im Pegcetacoplan-Arm und 79,5 Punkte im Placebo-Arm (von jeweils 100 Punkten) und befinden sich somit im oberen Bereich. Zu Woche 26 lagen die Werte für 43 Personen (68,3 %) im Pegcetacoplan-Arm sowie für 45 (73,8 %) im Placebo-Arm vor; die mittleren Punktwerte beliefen sich auf 79,7 Punkte im Pegcetacoplan-Arm bzw. 80,5 Punkte im Placebo-Arm.

Tabelle 25: Verschlechterung zu Woche 26 des KDQOL-36 (post hoc) für die Gesamtpopulation;
Studie VALIANT, ITT-Population (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT KDQOL-36 ¹⁾	Pegcetacoplan N = 63 ²⁾ n (%)	Placebo N = 61 ²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Gesamtscore (KSS)⁴⁾			
Personen mit Verschlechterung ⁵⁾⁶⁾	6 (9,5)	2 (3,3)	2,90 [0,61; 13,8]; 0,18 ⁷⁾
Domäne „Krankheitslast der Nierenkrankheit“			
Personen mit Verschlechterung ⁵⁾⁶⁾	12 (19,1)	10 (16,4)	1,16 [0,54; 2,49]; 0,70 ⁷⁾
Domäne „Symptome und Probleme der Nierenkrankheit“			
Personen mit Verschlechterung ⁵⁾⁶⁾	6 (9,5)	0 (0)	12,59 [0,72; 218,8]; 0,08 ⁷⁾⁸⁾
Domäne „Auswirkungen der Nierenkrankheit“			
Personen mit Verschlechterung ⁵⁾⁶⁾	9 (14,3)	7 (11,5)	1,19 [0,48; 2,93]; 0,70
Domäne „Physical Component Summary“ (PCS)			
Personen mit Verschlechterung ⁵⁾⁶⁾	0 (0)	1 (1,6)	0,32 [0,01; 7,78]; 0,49 ⁷⁾
Domäne „Mental Component Summary“ (MCS)			
Personen mit Verschlechterung ⁵⁾⁶⁾	4 (6,3)	2 (3,3)	1,94 [0,37; 10,2]; 0,44 ⁷⁾
Fehlende Werte	Placebo N = 61 n (%)	Pegcetacoplan N = 63 n (%)	
Fehlende Werte	20 (31,8)	16 (26,2)	
Nicht-monoton fehlende Werte	6 (9,5)	4 (6,6)	
Monoton fehlende Werte	14 (22,2)	12 (19,7)	
Andere Gründe	13 (20,6)	9 (14,8)	
ICE ⁹⁾¹⁰⁾ während der RCP	1 (1,6)	3 (4,9)	
Aufgrund von:			
Behandlungsabbruch ¹¹⁾	1 (1,6)	2 (3,3)	
Nicht erlaubte Begleitmedikation	0 (0)	2 (3,3)	

¹⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0–100. Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an.

²⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse. Die Anzahl der Personen mit C3G mit imputierten Werten beträgt 20 (31,8 %) im Pegcetacoplan-Arm und 16 (26,2 %) im Placebo-Arm zu Woche 26. In die Baseline-Analyse gingen 57 Personen (90,5 %) im Pegcetacoplan-Arm und 57 (93,4 %) im Placebo-Arm ein, sodass angenommen wird, dass auch Baseline-Imputationen vorgenommen wurden. Angaben hierzu liegen nicht vor.

³⁾ Die Berechnung des RR und zugehörigen 95%-KI sowie des p-Werts (Wald-Test) wurde post hoc mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe, den studienspezifischen Stratifikationsfaktoren (Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein); Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)) sowie dem Baseline-Wert als Kovariaten geschätzt.

⁴⁾ Die Limitationen, die zu einer ergänzenden Darstellung der Domäne für die AWG-spezifischen Populationen geführt haben, gelten auch für die Gesamtpopulation.

⁵⁾ Veränderung des Scores um ≥ 15 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

⁶⁾ Personen mit einem Baseline-Wert von ≤ 15 Punkten, die im Studienverlauf somit keine Veränderung um mind. 15 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert zeigen konnten, wurden als Non-Responder gezählt. Auf Basis der Angaben zu den Baseline-Werten (s. Tabelle 21) wird davon ausgegangen, dass davon keine Personen betroffen waren. Für die domänenspezifischen Scores liegen jedoch keine Angaben zu Baseline-Werten vor, weshalb unklar ist, wie viele Personen dies betrifft.

⁷⁾ Modell ohne Kovariaten. Begründung hierzu wurde nicht vorgelegt.

⁸⁾ Es liegen keine Angaben zum Umgang mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm vor (z. B. Nullzellenkorrektur).

⁹⁾ Definiert als Nierenersatztherapie (Dialyse und/oder Transplantation), Gabe verbotener Medikamente oder Rescue-Therapien sowie Behandlungsabbruch.

¹⁰⁾ Die ICE liegen ausschließlich auf Endpunkt- und nicht auf Studienebene vor.

¹¹⁾ Es liegen Behandlungsarm-übergreifend Abweichungen zwischen der Anzahl an Personen mit Abbruch der Studienmedikation (n = 6) und dem ICE-Behandlungsabbruch (n = 3) vor (s. Tabelle 20). Eine Rationale liegt nicht vor.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; C3G: C3-Glomerulopathie; ICE: Interkurrentes Ereignis; ITT: Intention to Treat; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life instrument – 36 items; KI: Konfidenzintervall; KSS: Kidney Summary Score; RCP: Randomisierte kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko.

Sicherheit

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunktkategorie „Sicherheit“ der 26-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Studienphase der Gesamtpopulation dargestellt. Die mediane Behandlungszeit in beiden Behandlungsarmen war identisch und betrug 25,7 Wochen. Informationen zur medianen Beobachtungsdauer liegen hingegen nicht vor.

Tabelle 26: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE der Gesamtpopulation während der verblindeten Behandlungsphase; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT Zusammenfassung der UE Personen mit mind. einem ...	Pegcetacoplan N = 63 n (%)	Placebo N = 61 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert¹⁾
UE ²⁾	54 (85,7)	57 (93,4)	0,92 [0,81; 1,04]; 0,16
schweren UE ³⁾	3 (4,8)	4 (6,6)	0,73 [0,17; 3,11]; 0,67
SUE	6 (9,5)	6 (9,8)	0,97 [0,33; 2,84]; 0,95
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	2 (3,2)	2 (3,3)	0,97 [0,14; 6,66]; 0,97

¹⁾ Die Berechnung des RR und zugehörigen 95%-KI sowie des p-Werts (Wald-Test) wurde post hoc mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe, den studienspezifischen Stratifikationsfaktoren (Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein); Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)) sowie dem Baseline-Wert als Kovariaten geschätzt.

²⁾ Die Limitationen, die zu einer ergänzenden Darstellung des Endpunkts für die AWG-spezifischen Populationen geführt haben, gelten auch für die Gesamtpopulation.

³⁾ Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (s. Kapitel 2.3.4).

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 27: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Gesamtpopulation unter Ausschluss von Progressionsereignissen während der verblindeten Behandlungsphase; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

VALIANT Zusammenfassung der UE Personen mit mind. einem ...	Pegcetacoplan N = 63 n (%)	Placebo N = 61 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert¹⁾
UE	53 (84,1)	56 (91,8)	-
schweren UE ²⁾	3 (4,8)	3 (4,9)	0,97 [0,20; 4,61] 0,97
SUE	6 (9,5)	5 (8,2)	1,16 [0,37; 3,61] 0,80
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	2 (3,2)	1 (1,6)	1,94 [0,18; 20,81] 0,59

¹⁾ Die Berechnung des RR und zugehörigen 95%-KI sowie des p-Werts (Wald-Test) wurde post hoc mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe, den studienspezifischen Stratifikationsfaktoren (Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein); Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)) sowie dem Baseline-Wert als Kovariaten geschätzt.

²⁾ Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (s. Kapitel 2.3.4).

Abkürzungen: - : nicht berechenbar; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 28: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Gesamtpopulation; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 63 n (%)	Placebo N = 61 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35 (55,6)	29 (47,5)	1,17 [0,83; 1,65]; 0,37
Nasopharyngitis	11 (17,5)	7 (11,5)	1,52 [0,63; 3,67]; 0,35
Grippe	7 (11,1)	3 (4,9)	2,26 [0,61; 8,34]; 0,22
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (50,8)	34 (55,7)	0,91 [0,65; 1,27]; 0,58
Fieber	12 (19,0)	7 (11,5)	1,66 [0,70; 3,93]; 0,25
Schwellung an der Injektionsstelle	2 (3,2)	7 (11,5)	0,28 [0,06; 1,28]; 0,10
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (30,2)	18 (29,5)	1,02 [0,60; 1,75]; 0,94
Erbrechen	5 (7,9)	9 (14,8)	0,54 [0,19; 1,51]; 0,24
Diarrhö	2 (3,2)	7 (11,5)	0,28 [0,06; 1,28]; 0,10
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (20,6)	10 (16,4)	1,26 [0,60; 2,65]; 0,55
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (19,0)	9 (14,8)	1,29 [0,59; 2,84]; 0,53
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (19,0)	10 (16,4)	1,16 [0,54; 2,49]; 0,70
Erkrankungen des Nervensystems	10 (15,9)	14 (23,0)	0,69 [0,33; 1,44]; 0,32
Kopfschmerzen	8 (12,7)	11 (18,0)	0,70 [0,30; 1,63]; 0,41
Augenerkrankungen	8 (12,7)	7 (11,5)	1,11 [0,43; 2,87]; 0,83
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (12,7)	12 (19,7)	0,65 [0,28; 1,47]; 0,30
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (12,7)	9 (14,8)	0,86 [0,36; 2,09]; 0,74
Untersuchungen	8 (12,7)	11 (18,0)	0,70 [0,30; 1,63]; 0,41
Gefäßerkrankungen	7 (11,1)	5 (8,2)	1,36 [0,45; 4,04]; 0,59
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (11,1)	7 (11,5)	0,97 [0,36; 2,60]; 0,95
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (7,9)	7 (11,5)	0,69 [0,23; 2,06]; 0,51

¹⁾ Die Berechnung des RR und zugehörigen 95%-KI sowie des p-Werts (Wald-Test) wurde post hoc mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe, den studienspezifischen Stratifikationsfaktoren (Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein); Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)) sowie dem Baseline-Wert als Kovariaten geschätzt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Bis Woche 26 traten keine schweren UE nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm der Gesamtpopulation auf.

Tabelle 29: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen der Gesamtpopulation in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie VALIANT, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie VALIANT SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 63 n (%)	Placebo N = 61 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert¹⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (3,2)	4 (6,6)	0,48 [0,09; 2,55]; 0,39

¹⁾ Die Berechnung des RR und zugehörigen 95%-KI sowie des p-Werts (Wald-Test) wurde post hoc mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe, den studienspezifischen Stratifikationsfaktoren (Rezidiv nach Transplantation (ja vs. nein); Nierenbiopsie zu Baseline (ja vs. nein)) sowie dem Baseline-Wert als Kovariaten geschätzt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis.