

Iptacopan (Komplement-3-Glomerulopathie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar consisting of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans the first 14 squares of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-157

Version: 1.0

Stand: 11.03.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2204

DOI: 10.60584/A25-157

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Iptacopan (Komplement-3-Glomerulopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.12.2025

Interne Projektnummer

A25-157

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-157>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (Komplement-3-Glomerulopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-157>.

Schlagwörter

Iptacopan, Glomerulonephritis – Membranoproliferative, Nutzenbewertung, NCT04817618

Keywords

Iptacopan, Glomerulonephritis – Membranoproliferative, Benefit Assessment, NCT04817618

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna Stahl-Pehe
- Christiane Balg
- Erika Baumbach
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Torben Lütkehermölle
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Frank Weber

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Iptacopan ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Iptacopan wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System-Inhibitor oder bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen Renin-Angiotensin-System-Inhibitoren sind oder bei denen ein Renin-Angiotensin-System-Inhibitor kontraindiziert ist.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Iptacopan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2025 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien

für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.11
I 3.2 Studiencharakteristika	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.23
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.23
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.27
I 4.3 Ergebnisse	I.28
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.30
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.31
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.31
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.33
I 6 Literatur	I.35
I Anhang A Suchstrategien.....	I.37
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.38
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.42

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Iptacopan	I.5
Tabelle 3: Iptacopan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Iptacopan	I.10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. zweckmäßige Vergleichstherapie	I.11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. Placebo	I.13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC	I.15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC	I.20
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. Placebo	I.22
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC	I.24
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC	I.28
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC	I.29
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Iptacopan + MMF + GC vs. MMF + GC	I.32
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Iptacopan + MMF + GC im Vergleich zu MMF + GC	I.33
Tabelle 15: Iptacopan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.34
Tabelle 16: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC	I.39
Tabelle 17: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC	I.41

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
C3G	Komplement-3-Glomerulopathie
(e)GFR	(geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoide
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MCS	psychischer Summenscore
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMF	Mycophenolatmofetil
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PCS	körperlicher Summenscore
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAS	Renin-Angiotensin-System
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium-Glucose Linked Transporter 2
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained Viral Response
UE	unerwünschtes Ereignis
UPCR	Urine Protein Creatinine Ratio (Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin)
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Iptacopan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan im Vergleich mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Iptacopan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}
Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie ^e	Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine supportive Therapie der Begleitsymptome (zumindest des Bluthochdrucks und der Ödeme) mit der maximal verträglichen Dosis von ACE-Hemmern / AT1-Antagonisten und – soweit notwendig – mit Diuretika und / oder anderen Blutdrucksenkern erhalten. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. d. Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Iptacopan wird in Kombination mit einem RAS-Inhibitor angewendet oder allein bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT: Angiotensin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Renin-Angiotensin-System	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Die Studie APPEAR-C3G wird in Übereinstimmung mit dem pU für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Studie APPEAR-C3G ist eine abgeschlossene randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Iptacopan mit Placebo. Der pU hat für das Dossier eine Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten gebildet, die Mycophenolatmofetil und Glukokortikoide als Vor- und Begleittherapie erhielten (je Studienarm N = 9), um den randomisierten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne eines Add-on Designs zu ermöglichen. Der Einsatz als Add-on Therapie wird als zulassungskonform eingeschätzt und die vom pU für das Dossier ausgewertete Teilpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen.

In die Studie APPEAR-C3G wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 60 Jahren mit Komplement-3-Glomerulopathie eingeschlossen. Da für die Bewertung nur die Erwachsenen-Kohorte relevant ist, bezieht sich die folgende Beschreibung nur auf diese. Die Diagnosestellung wurde durch Nierenbiopsie bestätigt. Patientinnen und Patienten mussten seit ≥ 90 Tagen vor der Randomisierung einen Renin-Angiotensin-System-Inhibitor in maximal empfohlener oder tolerierter Dosis erhalten haben. Weiterhin musste das Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin ≥ 1 g/g und die glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 ml/min/1,73 m² betragen.

Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Zell- und Organtransplantation einschließlich einer Nierentransplantation, mit interstitieller Fibrose / Tubulusatrophie von $> 50\%$ oder mit schnell fortschreitender sichelförmiger Glomerulonephritis mit einer glomerulären Sichelbildung bei $\geq 50\%$ der Glomeruli im Nierenbiopsiebefund. Erlaubte Vor- und Begleitbehandlungen mit Glukokortikoiden in einer Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag Prednison-Äquivalent, Mycophenolsäuren und Inhibitoren des Sodium-Glucose Linked Transporter 2 mussten in ihrer Dosierung jeweils seit ≥ 90 Tagen vor Randomisierung stabil sein und sollten während der Studie weiterhin stabil bleiben. Dosisänderungen waren jedoch möglich, wenn dies aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder aus Sicherheitsgründen angezeigt war.

In der Studie APPEAR-C3G wurden insgesamt 74 Patientinnen und Patienten zufällig einer Behandlung mit Iptacopan (N = 38) oder Placebo (N = 36) zugeteilt. Dabei wurde für die hier relevante Erwachsenen-Kohorte ein Verhältnis von 1:1 angesetzt. Innerhalb der verblindeten Behandlungsphase war eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorgesehen. Der primäre Endpunkt war in der Studie APPEAR-C3G die Proteinurie zu Monat 6. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Limitationen der Studie APPEAR-C3G

Einschränkung der Studien- und Teilpopulation

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Iptacopan umfasst alle Erwachsenen mit Komplement-3-Glomerulopathie. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien war die Studienpopulation jedoch eingeschränkter als die Zulassungspopulation. Patientinnen und Patienten mit einer GFR < 30 ml/min/1,73 m² oder ältere Patientinnen und Patienten wurden beispielsweise ausgeschlossen. Die vom pU vorgelegte und für die Nutzenbewertung herangezogene Teilpopulation ist noch weiter eingeschränkt und sehr klein. Lediglich die Bewertung der Add-on Therapie von Iptacopan zu einer bestehenden Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden ist basierend auf der vorbehandelten Teilpopulation möglich. Es ist jedoch unklar, für welche Patientinnen und Patienten eine Add-on Therapie mit Iptacopan zusätzlich zu Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden in der klinischen Praxis infrage kommt und inwieweit diese spezifische Teilpopulation eine in der Versorgung relevante Teilfragestellung adressiert.

Kurze Studiendauer

Aufgrund der Einschlusskriterien und Charakteristika der Patientinnen und Patienten zu Baseline ist eine 6-monatige Behandlungsphase möglicherweise zu kurz, um bei einem langsamen Progress der Erkrankung eine relevante Veränderung in patientenrelevanten Endpunkten zu erzielen.

Unsicherheit bei der Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Darüber hinaus besteht in der relevanten Teilpopulation der Studie APPEAR-C3G die Unsicherheit, ob es sich bei der immunsuppressiven Hintergrundtherapie, die schon ≥ 90 Tage vor Randomisierung in stabiler Dosierung angewendet wurde, um eine unveränderte Fortsetzung einer unzureichenden Therapie handelt. Angaben zur Dosierung von Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden legt der pU nicht vor. Es wird aus den verfügbaren Angaben insgesamt nicht klar, ob bei den Patientinnen und Patienten weiterer Anpassungsbedarf in Bezug auf die Dosierung der immunsuppressiven Hintergrundtherapie bestand.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial sowie das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten wird als niedrig eingestuft.

Auf Basis der aus der Studie APPEAR-C3G vorliegenden Informationen können für alle dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

In der relevanten Teilpopulation der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden im Vergleich mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Fatigue (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Fatigue (erhoben mittels FACIT-Fatigue) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden im Vergleich mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 körperlicher Summenscore (PCS) und mentaler Summenscore (MCS)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden im Vergleich mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs und SUEs)

In der relevanten Teilpopulation der Studie APPEAR-C3G traten kein Abbruch wegen UEs sowie keine Infektionen (SUE) auf. Für die Endpunkte SUEs und Infektionen (UE) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden im Vergleich mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Iptacopan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan

als Add-on Therapie zu bestehender Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Vergleich von Iptacopan als Monotherapie gegenüber einer Therapie mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan.

Tabelle 3: Iptacopan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie ^e	Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden	▪ Iptacopan als Add-on Therapie zu Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden: Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie^f) ▪ Monotherapie Iptacopan: Zusatznutzen nicht belegt (keine relevante Studie^g)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine supportive Therapie der Begleitsymptome (zumindest des Bluthochdrucks und der Ödeme) mit der maximal verträglichen Dosis von ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten und – soweit notwendig – mit Diuretika und / oder anderen Blutdrucksenkern erhalten. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. d. Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Iptacopan wird in Kombination mit einem RAS-Inhibitor angewendet oder allein bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist. f. In die Studie APPEAR-C3G wurden (in Bezug auf die für die Fragestellung relevante, vorbehandelte Patientengruppe) nur Patientinnen und Patienten mit GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² und seit mindestens 90 Tagen bestehender und stabiler Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit GFR < 30 ml/min/1,73 m² und Patientinnen und Patienten ohne bestehende oder mit instabiler Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden übertragen werden können. g. Die Fragestellung der Monotherapie von Iptacopan im Vergleich zu einer Therapie mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden wurde in der Studie APPEAR-C3G nicht untersucht. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT: Angiotensin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; RAS: Renin-Angiotensin-System		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan im Vergleich mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Iptacopan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}
Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie ^e	Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine supportive Therapie der Begleitsymptome (zumindest des Bluthochdrucks und der Ödeme) mit der maximal verträglichen Dosis von ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten und – soweit notwendig – mit Diuretika und / oder anderen Blutdrucksenkern erhalten. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. d. Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Iptacopan wird in Kombination mit einem RAS-Inhibitor angewendet oder allein bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT: Angiotensin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Renin-Angiotensin-System	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU. Es verbleibt jedoch eine Unsicherheit, ob bei einer Studiendauer von 24 Wochen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sinnvoll interpretiert werden können (siehe Beschreibung der Limitationen im Abschnitt I 3.2).

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Iptacopan (Stand zum 01.10.2025)
- bibliografische Recherche zu Iptacopan (letzte Suche am 16.09.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Iptacopan (letzte Suche am 16.09.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Iptacopan (letzte Suche am 01.10.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Iptacopan (letzte Suche am 18.12.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
APPEAR-C3G	ja	ja	nein	ja [2,3]	ja [4,5]	ja [6,7]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Die Studie APPEAR-C3G wird in Übereinstimmung mit dem pU für die Nutzenbewertung eingeschlossen. In der Studie wird Iptacopan mit Placebo verglichen. Die Studie war entsprechend nicht auf einen Vergleich mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit

Kortikosteroiden, wie vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, ausgelegt. Allerdings war in der Studie eine Hintergrundbehandlung mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden möglich. In Modul 4 C legt der pU Auswertungen zu einer Teilpopulation mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden in der Vor- und Begleittherapie vor. Diese Teilpopulation wird für die Bewertung von Iptacopan als Add-on Therapie zu Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden gegenüber Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden herangezogen (siehe Abschnitt I 3.2).

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
APPEAR-C3G	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten (12 bis 60 Jahre ^b) mit C3G ^c - Behandlung mit maximal empfohlener oder tolerierter Dosis eines RAS-Inhibitors - UPCR ≥ 1 g/g - GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^{2d} zum Screening und an Tag -15	Iptacopan (N = 38) Placebo (N = 36) davon relevante Teilpopulation ^e : Iptacopan + MMF + GC (n = 9) Placebo + MMF + GC (n = 9)	Screening: bis zu 90 Tage Behandlung ^f : 6 Monate Nachbeobachtung: 30 Tage ^g nach Ende der offenen Behandlung	35 Studienzentren in Argentinien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 07/2021–05/2024 ^h Datenschnitte: 07.11.2023 ⁱ 06.05.2024 ^j	primär: Proteinurie zu Monat 6 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Patientinnen und Patienten < 18 Jahre wurden ab Amendment 1 vom 15.11.2022 als separate Kohorte aufgenommen und sind für die Bewertung nicht relevant. c. Die Diagnose wurde bestätigt durch Nierenbiopsie innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening oder einer Biopsie von Tag –45 bei Erwachsenen und durch Nierenbiopsie innerhalb von 3 Jahren vor dem Screening bei Jugendlichen. Von der Teilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Nierentransplantation, interstitieller Fibrose / Tubulusatrophie von > 50 % oder schnell fortschreitender sichelförmige Glomerulonephritis (definiert als 50-prozentige Abnahme der eGFR innerhalb von 3 Monaten) mit Nierenbiopsiebefund einer glomerulären Sichelbildung bei ≥ 50 % der Glomeruli. d. gemessen oder geschätzt gemäß CKD-EPI-Formel für Erwachsene und modifizierter Schwartz-Formel für Jugendliche e. Patientinnen und Patienten, die als Begleitbehandlung Mycophenolatmofetil und Glukokortikoide erhielten f. Die Studie besteht aus 2 Studienphasen: 6-monatige doppelblinde Phase und anschließende 6-monatige offene Phase. In der offenen Studienphase wurden die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme mit Iptacopan behandelt. Diese Phase ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht weiter dargestellt. g. oder Teilnahme an einer 1-armigen offenen Extensionsstudie h. letzte Visite der letzten Patientin / des letzten Patienten in der Erwachsenen-Kohorte i. präspezifizierte primäre Analyse nachdem alle Patientinnen und Patienten die Erhebung zu Monat 6 abgeschlossen hatten j. präspezifizierte finale Analyse nachdem alle Patientinnen und Patienten die Erhebung zu Monat 12 abgeschlossen hatten C3G: Komplement-3-Glomerulopathie; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; (e)GFR: (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; GC: Glukokortikoide; n: relevante Teilpopulation; MMF: Mycophenolatmofetil; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RAS: Renin-Angiotensin-System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC

Studie	Intervention	Vergleich
APPEAR-C3G	Iptacopan 200 mg 2-mal täglich, oral	Placebo 2-mal täglich, oral
Dosisanpassung: ▪ Dosisanpassung nicht erlaubt ▪ Therapieunterbrechung oder -abbruch aufgrund von Toxizität oder Krankheitsprogression möglich^a		
Erforderliche Vor- und Begleitbehandlung ▪ RAS-Inhibitor (z. B. ACE-Inhibitor, Angiotensin Rezeptor Blocker) in maximal empfohlener oder tolerierter Dosis^b ≥ 90 Tage vor Randomisierung ▪ Impfung gegen <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> und <i>Haemophilus influenzae</i> ≥ 2 Wochen vor Behandlungsbeginn		
Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ jegliche Zell- oder Organtransplantation ▪ Komplementfaktor-Inhibitoren (z. B. Faktor B, Faktor D, C3-Inhibitoren, Anti-C5-Antikörper, C5a-Rezeptorantagonisten) ≤ 6 Monate vor Screening ▪ andere Prüfpräparate ≤ 30 Tage oder ≤ 5 Halbwertszeiten der letzten Dosis des Prüfpräparates nach Studieneinschluss, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist ▪ Immunsuppressiva (außer Mycophenolsäure), Cyclophosphamid oder systemisches Prednison in einer Dosis von > 7,5 mg/Tag (oder Äquivalent) ≤ 90 Tage vor Behandlungsbeginn		
Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung^c ▪ Glukokortikoide^d ▪ Mycophenolsäuren (Mycophenolatmofetil, Mycophenolat-Natrium) ▪ SGLT2-Inhibitoren		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung ab Screening^e ▪ Lebendimpfstoffe ▪ Cyclophosphamid oder anderer Komplementweg-Inhibitor ▪ Cyclosporin, Tacrolimus, andere Calcineurin-Hemmer ▪ Rituximab und andere Standard-Immunsuppressiva außer Mycophenolsäuren ▪ Plasmaaustausch / -infusion		
a. Wenn Symptome schwerer bakterieller Infektionen wie Sepsis oder Meningitis auftreten, sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Bei anderen schweren Infektionen, einschließlich der Coronavirus-Krankheit (COVID-19), konnte eine Unterbrechung der Iptacopan-Gabe in Betracht gezogen werden. b. Die Dosis sollte während der Studie stabil bleiben; eine Dosisänderung war zulässig, wenn dies aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder aus Sicherheitsgründen angezeigt war. c. Die jeweilige Dosis musste seit ≥ 90 Tagen vor Randomisierung stabil sein. d. Prednison (oder Äquivalent) in einer Dosis von ≤ 7,5 mg/Tag e. Falls eine dieser Behandlungen im Studienverlauf erforderlich war, war vorher bzw. währenddessen ein Absetzen des Studienmedikaments erforderlich. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; C3 / C5: Komplementfaktor 3 / 5; RAS: Renin-Angiotensin-System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Sodium-Glucose Linked Transporter 2		

Die Studie APPEAR-C3G ist eine abgeschlossene randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Iptacopan mit Placebo. Im Anschluss an die Erhebung zum Ende der 6-monatigen verblindeten Behandlungsphase gingen die Patientinnen und Patienten in eine 6-monatige offene Behandlungsphase über, in der alle Patientinnen und Patienten mit Iptacopan weiterbehandelt wurden.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 60 Jahren mit Komplement-3-Glomerulopathie eingeschlossen. Da für die Bewertung nur die Erwachsenen-Kohorte relevant ist, bezieht sich die folgende Beschreibung nur auf diese. Die Diagnosestellung wurde durch Nierenbiopsie innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening oder anhand einer Biopsie von Tag -45 bestätigt. Patientinnen und Patienten mussten seit ≥ 90 Tagen vor der Randomisierung einen Renin-Angiotensin-System(RAS)-Inhibitor in maximal empfohlener oder tolerierter Dosis erhalten haben. Weiterhin musste das Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (UPCR) ≥ 1 g/g und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² betragen.

Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Zell- und Organtransplantation einschließlich einer Nierentransplantation, mit interstitieller Fibrose / Tubulusatrophie von $> 50\%$ oder mit schnell fortschreitender sichelförmiger Glomerulonephritis mit einer glomerulären Sichelbildung bei $\geq 50\%$ der Glomeruli im Nierenbiopsiebefund. Patientinnen und Patienten, die Komplementfaktor-Inhibitoren ≤ 6 Monate vor dem Screening erhalten hatten, durften an der Studie nicht teilnehmen. Ebenso waren Patientinnen und Patienten von der Teilnahme ausgeschlossen, die mit Immunsuppressiva (außer Mycophenolsäure), Cyclophosphamid oder systemischem Prednison in einer Dosis von $> 7,5$ mg/Tag (oder Äquivalent) ≤ 90 Tage vor Behandlungsbeginn therapiert wurden.

In der Studie APPEAR-C3G wurden insgesamt 74 Patientinnen und Patienten zufällig einer Behandlung mit Iptacopan (N = 38) oder Placebo (N = 36) zugeteilt. Dabei wurde für die hier relevante Erwachsenen-Kohorte ein Verhältnis von 1:1 angesetzt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vortherapie mit Mycophenolsäuren und / oder Glukokortikoiden (ja vs. nein).

Die Behandlungsdauer war in der verblindeten Behandlungsphase für 6 Monate vorgesehen. Bei vorzeitigem Abbruch der Studienbehandlung während der verblindeten Behandlungsphase sollten die Patientinnen und Patienten in der Studie verbleiben und im Rahmen der geplanten Visiten weiterbeobachtet werden. Die Behandlung mit Iptacopan erfolgte gemäß Fachinformation [8]. Eine Dosisanpassung war nicht erlaubt, aber Therapieunterbrechungen oder -abbruch aufgrund von Nebenwirkungen oder Krankheitsprogression waren möglich. Zudem musste das Studienmedikament vor bzw. während bestimmten Behandlungen (z. B. mit Lebendimpfstoffen, Komplementweg-Inhibitoren) abgesetzt werden. Erlaubte Vor- und Begleitbehandlungen mit Glukokortikoiden in einer Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag Prednison-

Äquivalent, Mycophenolsäuren und Inhibitoren des Sodium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT2) mussten in ihrer Dosierung jeweils seit ≥ 90 Tagen vor Randomisierung stabil sein und sollten während der Studie weiterhin stabil bleiben. Dosisänderungen waren jedoch möglich, wenn dies aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder aus Sicherheitsgründen angezeigt war.

Der primäre Endpunkt war in der Studie APPEAR-C3G die Proteinurie zu Monat 6. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

In der Studie gab es 2 Datenschnitte: nachdem alle erwachsenen Patientinnen und Patienten die Erhebung zu Monat 6 abgeschlossen hatten (Cut-Off-Datum 07.11.2023) sowie nachdem alle erwachsenen Patientinnen und Patienten die Erhebung zu Monat 12 abgeschlossen hatten (Cut-Off-Datum 06.05.2024). Der pU zieht für die Nutzenbewertung anstelle des aktuellsten Datenschnitts den 1. Datenschnitt vom 07.11.2023 heran. Dies bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da die Erhebung zu Monat 6 (relevanter Auswertungszeitraum für die Nutzenbewertung) bereits beim 1. Datenschnitt abgeschlossen war und sich die Ergebnisse für die Gesamtpopulation zu Monat 6 zwischen den Datenschnitten lediglich geringfügig unterscheiden.

Relevante Teilpopulation

Wie in Abschnitt I 3.1 beschrieben, ist die Studie APPEAR-C3G nicht auf einen Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgelegt. Allerdings war in der Studie eine Hintergrundbehandlung mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden möglich. Der pU hat für das Dossier eine Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten gebildet, die Mycophenolatmofetil und Glukokortikoide als Vor- und Begleittherapie erhielten (je Studienarm N = 9), um den randomisierten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne eines Add-on Designs zu ermöglichen. Die Fachinformation von Iptacopan enthält keine Einschränkungen für einen Add-on Einsatz von Iptacopan bei bestehender Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden. Der Einsatz als Add-on Therapie wird daher als zulassungskonform eingeschätzt und die vom pU für das Dossier ausgewertete Teilpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen.

Limitationen der Studie APPEAR-C3G

Die Auswertungen der Teilpopulation, die Mycophenolatmofetil und Glukokortikoide als Vor- und Begleittherapie erhielt, werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch Limitationen vor, die im Folgenden beschrieben werden.

Einschränkung der Studien- und Teilpopulation

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Iptacopan umfasst alle Erwachsenen mit Komplement-3-Glomerulopathie [8]. In der Studie APPEAR-C3G hingegen waren Patientinnen und Patienten mit einer GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ebenso ausgeschlossen wie ältere Patientinnen und Patienten > 60 Jahre. Darüber hinaus bestanden weitere Ein- und Ausschlusskriterien, die die Studienpopulation gegenüber der Zulassungspopulation einschränken. Beispielsweise waren Patientinnen und Patienten mit schnell fortschreitender sichelförmiger Glomerulonephritis sowie Patientinnen und Patienten mit Nierentransplantation (d. h. mit rezidivierender Komplement-3-Glomerulopathie) von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Studienpopulation ist somit eingeschränkter als die Zulassungspopulation (abgesehen davon, dass auch jugendliche Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen wurden).

Die vom pU vorgelegte und für die Nutzenbewertung herangezogene Teilpopulation ist noch weiter eingeschränkt. Die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation erhielten Mycophenolatmofetil und Glukokortikoide seit ≥ 90 Tagen vor Randomisierung in stabiler Dosis. Diese vorbehandelte Teilpopulation ist mit 18 Patientinnen und Patienten sehr klein (siehe Tabelle 8). Lediglich die Bewertung der Add-on Therapie von Iptacopan zu einer bestehenden Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden ist basierend auf der vorbehandelten Teilpopulation möglich. Es ist jedoch unklar, für welche Patientinnen und Patienten eine Add-on Therapie mit Iptacopan zusätzlich zu Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden in der klinischen Praxis infrage kommt. Gemäß Fachinformation kann die Proteinurie unter Iptacopan bei Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, nur geringfügig reduziert werden [8]. Aus dem europäischen Bewertungsbericht geht hervor, dass die Effektstärke der Proteinurie-Reduktion bei Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige Anwendung von begleitenden Immunsuppressiva etwa 3-mal so groß war wie bei Patientinnen und Patienten mit begleitenden Immunsuppressiva [7]. Als Ursache wird eine größere Behandlungsresistenz bei diesen Patientinnen und Patienten vermutet [7,8]. Insgesamt ist unklar, inwieweit diese spezifische Teilpopulation eine in der Versorgung relevante Teilfragestellung adressiert.

Kurze Studiendauer

Auch wenn für die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen zugrunde gelegt wird, verbleibt eine Unsicherheit, ob bei einer Studiendauer von 6 Monaten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sinnvoll interpretiert werden können. Patientinnen und Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erscheinen entsprechend der Baselinewerte in ihrer Symptomatik noch wenig eingeschränkt (siehe Tabelle 8). Daher könnte eine 6-monatige Behandlungsphase zu kurz sein, um bei einem

langsamen Progress der Erkrankung eine relevante Veränderung in patientenrelevanten Endpunkten zu erzielen. Beispielsweise wären zur Untersuchung der Vermeidung bzw. Verzögerung eines Nierenversagens längere Studien notwendig.

Unsicherheit bei der Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Darüber hinaus besteht in der relevanten Teilpopulation der Studie APPEAR-C3G die Unsicherheit, ob es sich bei der Hintergrundtherapie, die schon ≥ 90 Tage vor Randomisierung in stabiler Dosierung angewendet wurde, um eine unveränderte Fortsetzung einer unzureichenden Therapie handelt (siehe Hinweis d in Tabelle 4). Gemäß Einschlusskriterien erhielten alle Patientinnen und Patienten der Studie APPEAR-C3G einen RAS-Inhibitor in maximal empfohlener oder tolerierter Dosis. In der relevanten Teilpopulation erhielten zudem alle Patientinnen und Patienten Mycophenolatmofetil und Glukokortikoide in stabiler Dosierung. Prednison (oder Äquivalent) war in einer Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag erlaubt, wohingegen es keine Vorgaben zur Dosierung von Mycophenolatmofetil gab (siehe Tabelle 7). Der pU legt im Anhang zu Modul 4 C Angaben zur Vor- und Begleittherapie vor, die jedoch keine Angaben zur Dosierung von Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden enthalten. Zudem liegen keine Angaben dazu vor, ob bzw. wann vor Studienbeginn Therapieoptimierungen erfolgten. Daher ist unklar, ob weitere Therapieoptimierungen in Bezug auf die Dosierung der immunsuppressiven Hintergrundtherapie möglich gewesen wären. Während der doppelblinden Studienphase wurde bei 1 Patientin bzw. Patienten in der Vergleichsgruppe und bei 5 Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe die Begleitmedikation angepasst. Aus den verfügbaren Angaben wird insgesamt nicht klar, ob bei den Patientinnen und Patienten weiterer Anpassungsbedarf in der Hintergrundtherapie bestand.

Insgesamt wird die sich dadurch ergebende Unsicherheit nicht als derart gravierend eingeschätzt, als dass sich dadurch Einschränkungen für die Aussagesicherheit ergeben.

Charakteristika der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Iptacopan + MMF + GC N ^a = 9	Placebo + MMF + GC N ^a = 9
Studie APPEAR-C3G		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	27 (10)	27 (13)
Median [Min; Max]	23 [18; 46]	24 [18; 60]
Geschlecht [w / m], %	11 / 89	44 / 56
Region, n (%)		
Nordamerika	1 (11)	1 (11)
Europa	5 (56)	7 (78)
sonstige	3 (33)	1 (11)
Krankheitsdauer [Jahre]		
MW (SD)	3,8 (3,3)	4,5 (4,0)
Median [Min; Max]	1,5 [1; 9]	4,0 [1; 14]
C3G-Subtyp zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose, n (%)		
C3GN	6 (67)	8 (89)
DDD	2 (22)	1 (11)
gemischt C3GN / DDD	1 (11)	0 (0)
Systolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	128,4 (10,4)	122,8 (8,9)
Diastolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	82,4 (8,0)	79,0 (6,0)
eGFR [ml/min/1,73 m ²]		
MW (SD)	89,1 (27,9)	95,8 (31,5)
Median [Min; Max]	87,7 [44; 129]	106,3 [37; 127]
n (%)		
< 60	2 (22)	1 (11)
≥ 60 bis < 90 ^b	3 (33)	3 (33)
≥ 90	4 (44)	5 (56)
UPCR (24h) [g/g]		
MW (SD)	3,7 (3,3)	3,3 (2,4)
Median [Min; Max]	2,1 [1; 9]	2,5 [1; 9]
n (%)		
< 3	6 (67)	7 (78)
≥ 3	3 (33)	2 (22)
FACIT-Fatigue, MW (SD) ^c	42,9 (3,6) ^d	46,8 (4,0) ^d
EQ-5D VAS, MW (SD) ^e	83,4 (12,2) ^d	89,7 (9,2) ^d
SF-36, MW (SD) ^f		
körperlicher Summenscore (PCS)	50,0 (6,3) ^d	56,5 (3,5) ^d
psychischer Summenscore (MCS)	50,2 (8,6) ^d	50,4 (8,4) ^d

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Iptacopan + MMF + GC N ^a = 9	Placebo + MMF + GC N ^a = 9
Therapieabbruch, n (%) ^g	1 (11)	0
Studienabbruch, n (%)	0	0
a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. eigene Berechnung c. Wertebereich der Skala: 0 bis 52 d. Angaben für N = 9 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und N = 6 im Vergleichsarm e. Wertebereich der Skala: 0 bis 100 f. Es wurde die Version 2 in der Akutversion verwendet, die sich auf die vergangene Woche bezieht. Es wird davon ausgegangen, dass der Wertebereich der Skala 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS, ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009, zugrunde liegt [9]. g. Der Grund für den Therapieabbruch war eine Patientenentscheidung. C3G: Komplement-3-Glomerulopathie; C3GN: C3-Glomerulonephritis; DDD: Dense Deposit Disease; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC: Glukokortikoide; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MMF: Mycophenolatmofetil; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin; VAS: visuelle Analogskala; w: weiblich		

Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation waren im Median in der Interventionsgruppe 23 Jahre alt bzw. in der Vergleichsgruppe 24 Jahre alt. Sie waren überwiegend männlich und stammten mehrheitlich aus Europa. Die Patientinnen und Patienten hatten eine mediane Krankheitsdauer von 1,5 bzw. 4,0 Jahren und waren überwiegend dem Subtyp C3-Glomerulonephritis zugeordnet. Eine moderat eingeschränkte Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) lag bei 22 % bzw. 11 % der Patientinnen und Patienten vor, während 44 % bzw. 56 % eine normale Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) aufwiesen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit UPCR ≥ 3 g/g betrug 33 % bzw. 22 %. Während der Studiendauer kam es zu 1 Therapieabbruch in der Interventionsgruppe aufgrund einer Patientenentscheidung; in der Vergleichsgruppe brach niemand die Therapie ab. Die Studie wurde von keiner Patientin bzw. keinem Patienten abgebrochen.

Insgesamt werden die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden in der Vor- und Begleittherapie als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
APPEAR-C3G	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GC: Glukokortikoide; MMF: Mycophenolatmofetil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie APPEAR-C3G als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass die Studie APPEAR-C3G eine multinationale Studie sei, bei der die überwiegende Mehrheit der teilnehmenden Studienzentren in Ländern mit einem leistungsfähigen Gesundheitssystem liege. In den Subgruppenanalysen nach Abstammung und Region in der Gesamtstudie sei zudem keine Effektmodifizierung beobachtet worden. Somit sei von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auch auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Fatigue, erhoben mittels Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-Fatigue)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels Short Form-36 Health Survey (SF-36)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Infektionen, operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs und SUEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität ^a	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^b	Weitere spezifische UEs
APPEAR-C3G	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^d
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs und SUEs) c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe den nachfolgenden Textabschnitt der vorliegenden Dossierbewertung d. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC: Glukokortikoide; MMF: Mycophenolatmofetil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala								

Anmerkungen zu Endpunkten

Grundsätzlich ist die Untersuchung der renalen Morbidität relevant für das Anwendungsgebiet Komplement-3-Glomerulopathie. Die vom pU vorgelegten Endpunkte sind in der vorliegenden Situation jedoch nicht patientenrelevant. Dies wird im Folgenden erläutert. Der pU hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Unabhängig davon zeigen die vom pU in Modul 4 C vorgelegten Ergebnisse zu Monat 6 (bzw. bis Monat 6 für Auswertungen mithilfe eines gemischten Modells mit Messwiederholungen [MMRM]) für keinen der genannten Endpunkte und keine der Operationalisierungen einen statistisch signifikanten Effekt.

Proteinurie

Der pU legt für den Endpunkt Proteinurie (UPCR, basierend auf 24-Stunden-Sammelurin) mehrere Operationalisierungen vor:

- Veränderung des UPCR gegenüber Baseline
- Reduktion des UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline
- Reduktion des UPCR um $\geq 1,5$ g/g gegenüber Baseline
- Verbesserung des UPCR um mindestens 1 Stufe gegenüber Baseline:
 - $\geq 3,5$ g/g zu $< 3,5$ g/g
 - $\geq 3,0$ g/g zu $< 3,0$ g/g

- $\geq 1,0 \text{ g/g}$ zu $< 1,0 \text{ g/g}$
- Verbesserung um mindestens 1 Stufe (siehe oben) und gleichzeitige Reduktion des UPCR um $\geq 1 \text{ g/g}$ gegenüber Baseline
- $\geq 50 \%$ Reduktion des UPCR gegenüber Baseline
- Verbesserung des UPCR um mindestens 2 Stufen gegenüber Baseline

Die Proteinurie ist jedoch nicht per se patientenrelevant, da ein Zusammenhang zu unmittelbar spürbarer Symptomatik nicht zwingend besteht. Inwiefern eine Laboruntersuchung als Surrogat für Morbidität herangezogen werden kann und für welchen patientenrelevanten Endpunkt die Proteinurie ein Surrogat darstellt, bleibt unklar. Der pU hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Er erwähnt in Modul 4 C auch keine Publikationen, die Validierungsstudien auf Basis von RCTs im Sinne einer Korrelationsanalyse zwischen einem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und einem Behandlungseffekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Stattdessen erwähnt er eine Publikation [10] und einen Tagungsbeitrag [11], die auf Kohortenstudien beruhen. Beide Quellen scheinen grundsätzlich darauf abzielen nachzuweisen, dass der Eintritt des Surrogatendpunkts zu einem reduzierten Risiko bezüglich des eigentlichen Endpunkts (z. B. Nierenversagen) führt. Die Surrogatvalidierung über Kohortenstudien ist grundsätzlich als alternative Methode zu korrelationsbasierten Verfahren in besonderen Situationen möglich und wurde in der Vergangenheit in der Indikation Hepatitis C vom IQWiG akzeptiert [12]. Es liegt jedoch keine fokussierte Recherche vor, welche die Vollständigkeit der Datengrundlage hinreichend sicherstellt. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist daher keine Bewertung der Proteinurie als Surrogatendpunkt möglich. Der Endpunkt Proteinurie wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig von der potenziell unvollständigen Datengrundlage weisen die vom pU zitierten Quellen nicht darauf hin, dass eine dramatische oder deutliche Risikoreduktion (vgl. [13]) für Nierenversagen vorliegt. Eine analoge Situation zum Surrogatendpunkt Sustained Viral Response (SVR) in der Indikation Hepatitis C ist somit nicht erkennbar.

Hämaturie

Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Hämaturie ($\leq 5 \text{ rbc/HPF}$) wurde in der Studie APPEAR-C3G mittels mikroskopischer Untersuchung ermittelt. Dieser Endpunkt ist jedoch nicht per se patientenrelevant, da ein Zusammenhang zu unmittelbar spürbarer Symptomatik nicht zwingend besteht. Der Endpunkt Hämaturie wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nierenfunktion

Der pU legt zum Endpunkt Nierenfunktion (eGFR) 2 Operationalisierungen vor:

- ≤ 15 % Reduktion der eGFR gegenüber Baseline
- ≤ 10 % Reduktion der eGFR gegenüber Baseline

Eine Abnahme der eGFR um ≤ 10 % bzw. 15 % gegenüber Baseline ist jedoch nicht zwangsläufig patientenrelevant. Der pU hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Er zitiert einzelne Veröffentlichungen zum eGFR-Slope wie z. B. Inker et al. [14], wobei aus den zitierten Studien insgesamt nicht ersichtlich wird, dass die Anforderungen des IQWiG an eine Surrogatvalidierung der zur eGFR vorgelegten Operationalisierungen erfüllt sind. Aufgrund der hohen eGFR-Ausgangswerte (Median: 88 bzw. 106 ml/min/1,73 m²; siehe Tabelle 8) ist zudem davon auszugehen, dass der Endpunkt für keine Patientin bzw. keinen Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbildet. Der Endpunkt Nierenfunktion wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Kombinierter Nierenendpunkt

Der pU legt 2 Operationalisierungen des kombinierten Nierenendpunkts vor:

- ≤ 15 % Reduktion der eGFR und ≥ 50 % Reduktion des UPCR gegenüber Baseline
- ≤ 10 % Reduktion der eGFR und ≥ 50 % Reduktion des UPCR gegenüber Baseline

Der kombinierte Endpunkt beinhaltet Laborparameter, die nicht zwangsläufig mit einer spürbaren Symptomatik für die Patientin oder den Patienten einhergehen (siehe oben). Der kombinierte Endpunkt wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Glomeruläre Entzündung

Die glomeruläre Entzündung wurde in der Studie APPEAR-C3G mittels Nierenbiopsien histopathologisch untersucht und anhand verschiedener Parameter der Krankheitsaktivität und Chronizität über ein Punktesystem bewertet. Dieser Endpunkt ist jedoch nicht per se patientenrelevant, da ein Zusammenhang zu unmittelbar spürbarer Symptomatik nicht zwingend besteht. Der Endpunkt glomeruläre Entzündung wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Fehlende Verwertbarkeit der Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen für die patientenberichteten Endpunkte Fatigue (erhoben mittels FACIT-Fatigue und Patient Global Impression of Severity [PGI-S]) und Gesundheitszustand (erhoben mittels VAS des EQ-5D) sowie für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36 körperlicher Summenscore [PCS] und SF-36 psychischer Summenscore [MCS]) vor. Dabei legt er jeweils Responderanalysen zur Verschlechterung um 15 % der jeweiligen Skalenspannweite sowie ergänzend Responderanalysen zur entsprechenden Verbesserung zu Monat 6 vor. Zum Endpunkt Fatigue legt der pU zusätzlich im Tabellenanhang zu Modul 4 C Responderanalysen zur Nicht-

Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite vor. Zudem legt er im Tabellenanhang zu Modul 4 C jeweils Ergebnisse aus einem MMRM für die Veränderung gegenüber Baseline bis Monat 6 vor. Die Endpunkte Fatigue, Gesundheitszustand und die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sind für die vorliegende Bewertung grundsätzlich relevant. Der Endpunkt Fatigue wird dabei über 2 verschiedene Instrumente erfasst (PGI-S und FACIT-Fatigue, jeweils bezogen auf die letzten 7 Tage), wobei der FACIT-Fatigue das Symptom durch mehrere Fragen umfassender abbildet als der PGI-S mit einer Einzelfrage. Für die Nutzenbewertung wird daher der FACIT-Fatigue herangezogen.

Die Auswertungen des pU zu den patientenberichteten Endpunkten sind jedoch nicht geeignet. Baselinewerte liegen jeweils für den Interventionsarm für alle Patientinnen und Patienten vor, während sie im Vergleichsarm jeweils lediglich für 6 der 9 Patientinnen und Patienten vorliegen (siehe Tabelle 8). Dies bedeutet einen zu großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Somit sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Fazit zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Insgesamt liegen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine geeigneten Daten vor. Unabhängig davon zeigen die vom pU in Modul 4 C vorgelegten Ergebnisse in der untersuchten Teilpopulation für keinen der genannten Endpunkte und keine der Operationalisierungen einen statistisch signifikanten Effekt.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität ^a	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^c	Weitere spezifische UEs
APPEAR-C3G	N	N	– ^b	– ^b	– ^b	N	N	N	–

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe den Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
c. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs und SUEs)

FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC: Glukokortikoide; H: hoch; MMF: Mycophenolat-mofetil; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey;
SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;
VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten als niedrig eingestuft.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden mit Placebo in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden bei Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC

Studie	Iptacopan + MMF + GC		Placebo + MMF + GC		Iptacopan vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt					
APPEAR-C3G					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b	9	0 (0)	9	0 (0)	–
Morbidität					
Fatigue (FACIT-Fatigue)			keine geeigneten Daten ^c		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine geeigneten Daten ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36					
körperlicher Summenscore (PCS)			keine geeigneten Daten ^c		
psychischer Summenscore (MCS)			keine geeigneten Daten ^c		
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	9	9 (100)	9	8 (88,9)	entfällt
SUEs	9	1 (11,1)	9	1 (11,1)	1,00 [0,07; 13,64]; > 0,999
Abbruch wegen UEs	9	0 (0)	9	0 (0)	–
Infektionen ^d (UE)	9	4 (44,4)	9	4 (44,4)	1,00 [0,36; 2,81]; > 0,999
Infektionen ^d (SUE)	9	0 (0)	9	0 (0)	–
a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [15]).					
b. Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.					
c. großer Unterschied (> 15 Prozentpunkte) zwischen den Anteilen nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten in der Auswertung (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1)					
d. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolatmofetil; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. In der relevanten Teilpopulation der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden im Vergleich mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Fatigue (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Fatigue (erhoben mittels FACIT-Fatigue) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden im Vergleich mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 PCS und SF-36 MCS

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden im Vergleich mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs und SUEs)

In der relevanten Teilpopulation der Studie APPEAR-C3G traten kein Abbruch wegen UEs sowie keine Infektionen (SUE) auf. Für die Endpunkte SUEs und Infektionen (UE) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden im Vergleich mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Für die relevante Teilpopulation sind diese Kriterien für Interaktionstests aufgrund der kleinen Gruppengrößen (jeweils N = 9) nicht erfüllt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [16].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Iptacopan + MMF + GC vs. MMF + GC

Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan + MMF + GC vs. MMF + GC Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 vs. 0 RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Fatigue (FACIT-Fatigue)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36		
körperlicher Summenscore (PCS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	11,1 vs. 11,1 RR: 1,00 [0,07; 13,64]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 vs. 0 RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen ^d (UEs)	44,4 vs. 44,4 RR: 1,00 [0,36; 2,81]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen ^d (SUEs)	0 vs. 0 RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC: Glukokortikoide; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MMF: Mycophenolatmofetil; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Iptacopan + MMF + GC im Vergleich zu MMF + GC

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität (FACIT-Fatigue, EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) liegen keine geeigneten Daten vor.	
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; SF-36: Short Form-36 Health Survey, VAS: visuelle Analogskala	

Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan als Add-on Therapie zu bestehender Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Vergleich von Iptacopan als Monotherapie gegenüber einer Therapie mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Iptacopan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie ^e	Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden	▪ Iptacopan als Add-on Therapie zu Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden: Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie^f) ▪ Monotherapie Iptacopan: Zusatznutzen nicht belegt (keine relevante Studie^g)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine supportive Therapie der Begleitsymptome (zumindest des Bluthochdrucks und der Ödeme) mit der maximal verträglichen Dosis von ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten und – soweit notwendig – mit Diuretika und / oder anderen Blutdrucksenkern erhalten. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. d. Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Iptacopan wird in Kombination mit einem RAS-Inhibitor angewendet oder allein bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist. f. In die Studie APPEAR-C3G wurden (in Bezug auf die für die Fragestellung relevante, vorbehandelte Patientengruppe) nur Patientinnen und Patienten mit GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² und seit mindestens 90 Tagen bestehender und stabiler Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit GFR < 30 ml/min/1,73 m² und Patientinnen und Patienten ohne bestehende oder mit instabiler Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden übertragen werden können. g. Die Fragestellung der Monotherapie von Iptacopan im Vergleich zu einer Therapie mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden wurde in der Studie APPEAR-C3G nicht untersucht. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT: Angiotensin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; RAS: Renin-Angiotensin-System		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht insofern von der des pU ab, dass dieser auf Basis der Ergebnisse der Teilpopulation für die gesamte Fragestellung den Zusatznutzen als nicht belegt einschätzt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy; study CLNP023B12301; Interim CSR for adult data [unveröffentlicht]. 2024.
3. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy; study CLNP023B12301; Final CSR for adult data [unveröffentlicht]. 2024.
4. Pharma N. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy [online]. [Zugriff: 02.01.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004589-21.
5. Novartis Pharmaceuticals. Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. (APPEAR-C3G) [online]. 2025 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04817618>.
6. Kavanagh D, Bomback AS, Vivarelli M et al. Oral iptacopan therapy in patients with C3 glomerulopathy: a randomised, double-blind, parallel group, multicentre, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01148-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01148-1).
7. European Medicines Agency. Fabhalta; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 22.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/fabhalta-h-c-005764-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Novartis Pharma. Fabhalta 200 mg Hartkapsel [online]. 09.2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.
10. Caravaca-Fontan F, Diaz-Encarnacion M, Cabello V et al. Longitudinal change in proteinuria and kidney outcomes in C3 glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant 2022; 37(7): 1270-1280. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab075>.
11. Caravaca-Fontan F, Praga M, Group G. Proteinuria as a Surrogate Predictor of Kidney Failure in Both C3 Glomerulopathy and Primary Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. San Diego: October 23-27, ASN. Abstract: SA-PO807. 2024.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2011 [Zugriff: 02.03.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung; finaler Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-61>.
14. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. J Am Soc Nephrol 2019; 30(9): 1735-1745.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2019010007>.
15. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Iptacopan

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
iptacopan OR LNP-023 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
iptacopan* OR LNP-023 OR LNP023 OR (LNP 023)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
iptacopan, LNP-023, LNP023 [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs und SUEs die Ereignisanteile der SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt grundsätzlich eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben. In der relevanten Teilpopulation der Studie APPEAR-C3G ist jedoch kein Abbruch wegen UEs aufgetreten, weshalb auf die Darstellung der Tabelle verzichtet wird.

Tabelle 16: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Iptacopan + MMF + GC N = 9	Placebo + MMF + GC N = 9
APPEAR-C3G		
Gesamtrate UEs	9 (100)	8 (88,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (44,4)	0 (0)
Anämie	2 (22,2)	0 (0)
Eosinophilie	1 (11,1)	0 (0)
Neutropenie	1 (11,1)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (11,1)	0 (0)
Vertigo	1 (11,1)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	0 (0)	1 (11,1)
Hyperthyreose	0 (0)	1 (11,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (11,1)	5 (55,6)
Übelkeit	1 (11,1)	2 (22,2)
Aszites	0 (0)	1 (11,1)
Häufige Darmentleerungen	0 (0)	1 (11,1)
Hämorrhoiden	0 (0)	1 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (11,1)	0 (0)
Brustkorbbeschwerden	1 (11,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (44,4)	4 (44,4)
COVID-19	1 (11,1)	1 (11,1)
Grippe	1 (11,1)	0 (0)
Nasopharyngitis	1 (11,1)	1 (11,1)
Otitis media	1 (11,1)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (11,1)	0 (0)
Virusinfektion	1 (11,1)	0 (0)
Bronchitis	0 (0)	1 (11,1)
Pharyngitis	0 (0)	1 (11,1)
Rhinitis	0 (0)	1 (11,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (11,1)	0 (0)
Schmerzen während eines Eingriffes	1 (11,1)	0 (0)
Untersuchungen	2 (22,2)	1 (11,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (11,1)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (11,1)	0 (0)
Eosinophilenzahl erhöht	1 (11,1)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (11,1)	0 (0)

Tabelle 16: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Iptacopan + MMF + GC	Placebo + MMF + GC
	N = 9	N = 9
SOC^b		
PT^b		
Thyreotropin im Blut erhöht	0 (0)	1 (11,1)
Lipase erhöht	0 (0)	1 (11,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (11,1)
Hypoferritinämie	0 (0)	1 (11,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	0 (0)	1 (11,1)
Rückenschmerzen	0 (0)	1 (11,1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (11,1)	1 (11,1)
Kopfschmerzen	1 (11,1)	0 (0)
Schwindelgefühl	0 (0)	1 (11,1)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (11,1)
Schlaflosigkeit	0 (0)	1 (11,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (11,1)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (11,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	1 (11,1)	1 (11,1)
Husten	1 (11,1)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (11,1)	1 (11,1)
Rosazea	1 (11,1)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GC: Glukokortikoide; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMF: Mycophenolatmofetil; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 17: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Iptacopan + MMF + GC N = 9	Placebo + MMF + GC N = 9
APPEAR-C3G		
Gesamtrate SUEs	1 (11,1)	1 (11,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (11,1)
Aszites	0 (0)	1 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (11,1)	0 (0)
Brustkorbbeschwerden	1 (11,1)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (11,1)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (11,1)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen GC: Glukokortikoide; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMF: Mycophenolatmofetil; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unterscheiden sich geringfügig zwischen den Anwendungsgebieten. Es gibt bei beiden Anwendungsgebieten keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im RMP angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Aus den Anhängen des EPAR ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung.

Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation für beide Anwendungsgebiete (C3G und PNH) zu berücksichtigen:

- Ärzte müssen mit dem Schulungsmaterial für Ärzte vertraut sein, eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen sowie das Informationspaket für Patienten aushändigen.*
- Iptacopan kann das Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen durch bekapselte Bakterien erhöhen. Daher muss gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* Bakterien geimpft werden. Es wird empfohlen gegen *Haemophilus influenzae* Typ B zu impfen.*
- Impfstoffe sollten mindestens 2 Wochen vor Behandlungsbeginn verabreicht werden.*
- Bei Behandlungseinleitung vor der Impfung sollten die Patienten schnellstmöglich geimpft werden und bis 2 Wochen nach der Impfung eine Antibiotikaphylaxe erhalten.*
- Bei Anzeichen einer schwerwiegenden Infektion soll unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.*
- Während der Behandlung einer Infektion kann die Anwendung von Iptacopan nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.*
- Die empfohlene Dosis von Iptacopan beträgt 200 mg zweimal täglich oral.*
- Ein Absetzen von Iptacopan wird ohne klinische Indikation nicht empfohlen.*

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.*

- *Keine Impfung gegen Neisseria meningitidis und Streptococcus pneumoniae, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der Behandlung mit Iptacopan überwiegt das Risiko einer Infektion durch diese Bakterien.*
- *Nicht abgeklungene Infektion bei Behandlungsbeginn durch Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae oder Haemophilus influenzae Typ B.*

Besondere Patientengruppen

- *Iptacopan wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.*
- *Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iptacopan bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.*
- *Bei schwangeren Frauen oder Frauen, die planen, schwanger zu werden, darf die Anwendung von Iptacopan nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.*

Stillzeit

- *Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf das gestillte Kind vor. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Iptacopan verzichtet werden soll.*

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- *Die gleichzeitige Anwendung mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3 wird wegen der Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen.*

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Iptacopan

- *Die gleichzeitige Verabreichung von starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3, wie Rifampicin wird wegen einer möglichen verminderten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen.*

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- *Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit empfindlichen CYP3A4-Substraten, insbesondere bei solchen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Carbamazepin, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus).*

- *Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit empfindlichen CYP2C8-Substraten.*

Für das Anwendungsgebiet PNH sind zusätzlich die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:

- *Bei Patienten mit PNH ist die Adhärenz wichtig, um das Risiko einer Hämolyse zu minimieren.*
- *Patienten mit PNH, die mehrere aufeinanderfolgende Dosen versäumt haben, sollten auf mögliche Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden.*
- *PNH ist eine Erkrankung, die eine langfristige Behandlung erfordert. Ein Absetzen dieses Arzneimittels wird nicht empfohlen, außer bei entsprechender klinischer Indikation.*
- *Patienten mit PNH, die Iptacopan erhalten, sollten regelmäßig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse kontrolliert werden, einschließlich der Messung des Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegels.*
- *Falls die Behandlung abgesetzt werden muss, sind Patienten mit PNH über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse zu überwachen. Diese Anzeichen und Symptome umfassen unter anderem erhöhte LDH-Spiegel zusammen mit einer plötzlichen Abnahme des Hämoglobins oder der Größe des PNH-Klons, Müdigkeit, Hämoglobinurie, Bauchschmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion oder schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (major adverse vascular events, MAVEs) einschließlich venöser oder arterieller Thrombose. Falls ein Absetzen der Behandlung erforderlich ist, sollte eine andere Therapie erwogen werden.*
- *Sollte es nach Absetzen von Iptacopan zu einer Hämolyse kommen, ist eine Wiederaufnahme der Behandlung in Betracht zu ziehen.“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.15
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.18
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.18
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.19
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).II.20	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.21
II 2.2 Verbrauch.....	II.21
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.22
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.22
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.22
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.23
II 2.7 Versorgungsanteile	II.24
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 C, Abschnitt 3.6)	II.25
II 4 Literatur	II.26
II Anhang A Kodierungen zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Dialyse	II.28
II Anhang B ATC- und OPS-Codes zur Selektion von Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Behandlung.....	II.30
II Anhang C OPS zur Selektion von Patientinnen und Patienten mit Biopsie.....	II.31

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation in den Jahren 2018 bis 2022	II.15
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.19
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.23
Tabelle 4: Kodierungen zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Dialyse	II.28
Tabelle 5: ATC- und OPS-Codes zur Selektion von Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Behandlung	II.30
Tabelle 6: OPS zur Selektion von Patientinnen und Patienten mit Biopsie	II.31

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten in der GKV- Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
AT	Angiotensin
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
C3G	Komplement-3-Glomerulopathie
C3GN	Komplement-3-Glomerulonephritis
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DDD	Dense Deposit Disease
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
Ig	Immunglobulin
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MPGN	membranoproliferative Glomerulonephritis
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RaDaR	UK National Registry of Rare Kidney Diseases
RAS	Renin-Angiotensin-System

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Krankheitsbild der Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Iptacopan [1]. Demnach wird Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit C3G in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System(RAS)-Inhibitor oder bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) geht davon aus, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist.

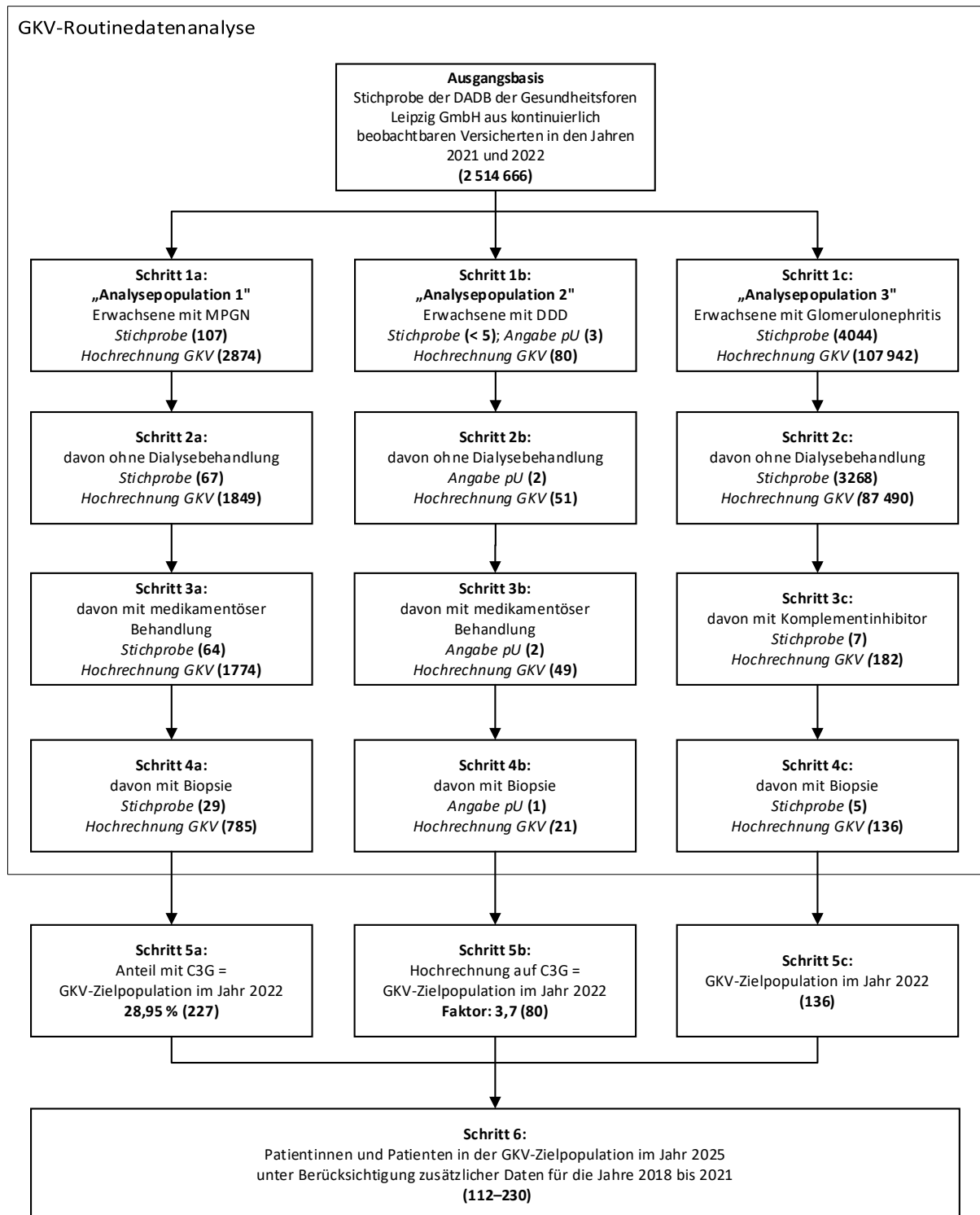
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht angesichts der hohen Krankheitslast, dem Risiko eines Nierenversagens sowie einem Mangel an bisher zugelassenen Arzneimitteln ein hoher Bedarf an zielgerichteten Behandlungsoptionen zur Behandlung der C3G.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
C3G: Komplement-3-Glomerulopathie; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und
Versorgungsforschung; DDD: Dense Deposit Disease; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;
MPGN: membranproliferative Glomerulonephritis; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Vorbemerkung

In den Herleitungsschritten 1 bis 4 zieht der pU eine Routinedatenanalyse heran [2]. Für C3G existiert kein spezifischer Diagnose-Code gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM). Daher nähert sich der pU der Zielpopulation über 3 verschiedene Populationen („Analysepopulationen 1 bis 3“) an:

Im Abgleich mit der relevanten Patientenpopulation mit C3G umfasst laut pU Analysepopulation 1 eine breiter definierte Patientengruppe mit einer membrano-proliferativen Glomerulonephritis (MPGN) und Analysepopulation 2 eine enger definierte Patientengruppe mit Dense Deposit Disease (DDD). Die MPGN schließt neben der C3G weitere Erkrankungen ein, während die DDD eine Unterform der C3G darstellt. Mithilfe von Literaturangaben schränkt der pU nachfolgend Analysepopulation 1 auf die relevante Patientenpopulation mit C3G ein bzw. rechnet Analysepopulation 2 auf die relevante Patientenpopulation mit C3G hoch (siehe Herleitungsschritt 5). Laut pU werden die in Analysepopulation 3 erhobenen Patientinnen und Patienten mit Glomerulonephritis bereits über die Schritte 1 bis 4 der GKV-Routinedatenanalyse (unter anderem über das Aufgreifkriterium der Verordnung von Komplement-Inhibitoren) auf die relevante Patientenpopulation mit C3G eingegrenzt. Somit ist laut pU für die Analysepopulation 3 kein weiterer Herleitungsschritt 5 für die Ermittlung der GKV-Zielpopulation notwendig.

Analysepopulation 1 wird nachfolgend jeweils über die Teilschritte a, Analysepopulation 2 über die Teilschritte b und Analysepopulation 3 über die Teilschritte c beschrieben.

Ausgangsbasis

Die Grundlage zur Schätzung der Patientenzahlen bildet eine vom pU beauftragte Analyse von GKV-Routinedaten auf Basis der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH [2]. Die Datenbank enthält Abrechnungsdaten von 15 Krankenkassen mit mehr als 4,1 Millionen Versicherten der GKV der Jahre 2013 bis 2022 [2].

Die Ausgangsbasis der Schätzung der Patientenzahlen bilden 2 514 666 Versicherte, die in einem Mindestbeobachtungszeitraum von 2 Jahren (2021 und 2022) kontinuierlich beobachtbar waren, inklusive der Versicherten, die im Jahr 2022 verstarben [3].

In den nachfolgenden Schritten 1 bis 4 weist der pU neben der jeweiligen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Routinedatenanalyse auch alters- und geschlechtsadjustiert hochgerechnete Anzahlen für die GKV aus. In der nachfolgenden Beschreibung des Vorgehens des pU werden in den Schritten 1 bis 3 die Patientenzahlen der Stichprobe der Routinedatenanalyse und in Schritt 4 zusätzlich die hochgerechneten Anzahlen in der GKV ausgewiesen. Sämtliche hochgerechnete Anzahlen in der GKV lassen sich zusätzlich der

Abbildung 1 entnehmen. Darüber hinaus beruhen die ausgewiesenen Anzahlen für Analysepopulation 2 auf eigenen Annahmen des pU, die in dem jeweiligen Herleitungsschritt erläutert werden.

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit der Diagnose MPGN oder DDD oder Glomerulonephritis

Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten in den Analysepopulationen 1 bis 3 über unterschiedliche 4-stellige Codes gemäß ICD-10-GM aufgegriffen. Die Diagnosen mussten im Jahr 2022 wie folgt kodiert sein:

- mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen oder 2 stationäre Nebendiagnosen in 2 Quartalen oder
- mindestens 1 stationäre Hauptdiagnose oder 1 ambulante Operation.

Die Auswahl der Codes erfolgte jeweils innerhalb der 7 Kategorien N00.- bis N06.- der übergeordneten Kategorie N00 bis N08 „Glomeruläre Krankheiten“:

- N00.- „Akutes nephritisches Syndrom“
- N01.- „Rapid-progressives nephritisches Syndrom“
- N02.- „Rezidivierende und persistierende Hämaturie“
- N03.- „Chronisches nephritisches Syndrom“
- N04.- „Nephrotisches Syndrom“
- N05.- „Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom“
- N06.- „Isolierte Proteinurie mit Angabe morphologischer Veränderungen“

Die Kategorien sind jeweils in Subkategorien .0 bis .9 untergliedert (4-stellige Codes) und dienen zur Verschlüsselung der morphologischen Veränderungen [4].

Schritt 1a: Patientinnen und Patienten mit der Diagnose MPGN (Analysepopulation 1)

Patientinnen und Patienten mit MPGN, die sowohl immunkomplex- und komplement-vermittelte Formen (zu letzteren zählt z. B. die C3G) als auch weitere Formen umfasst [5], wurden über folgende Subkategorien aufgegriffen (insgesamt 14 Codes):

- Subkategorie .5: „Diffuse mesangiokapilläre Glomerulonephritis“ bzw. „Membranoproliferative Glomerulonephritis, Typ I und III, oder o.n.A.“
- Subkategorie .6: „Dense-deposit-Krankheit“ bzw. „Membranoproliferative Glomerulonephritis, Typ II“

Damit wurde eine Anzahl von 107 erwachsenen Patientinnen und Patienten selektiert.

Schritt 1b: Patientinnen und Patienten mit der Diagnose DDD (Analysepopulation 2)

Patientinnen und Patienten mit DDD, die neben der C3-Glomerulonephritis eine Unterform der C3G [5] darstellt, wurden über folgende Subkategorie aufgegriffen (insgesamt 7 Codes):

- Subkategorie .6: „Dense-deposit-Krankheit“ bzw. „Membranoproliferative Glomerulonephritis, Typ II“

In der beauftragten Analyse beträgt die Anzahl der Patientinnen und Patienten < 5. Der pU nimmt an, dass in diesem Schritt höchstens eine Anzahl von 3 Erwachsenen aufgegriffen wurden.

Schritt 1c: Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Glomerulonephritis (Analysepopulation 3)

Mit der Analysepopulation 3 wurde eine weitere Population (laut pU: Patientinnen und Patienten mit Glomerulonephritis) über folgende Subkategorien aufgegriffen (insgesamt 28 Codes):

- Subkategorie .5: „Diffuse mesangiokapilläre Glomerulonephritis“ bzw. „Membranoproliferative Glomerulonephritis, Typ I und III, oder o.n.A.“
- Subkategorie .6: „Dense-deposit-Krankheit“ bzw. „Membranoproliferative Glomerulonephritis, Typ II“
- Subkategorie .7: „Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung“ bzw. „extrakapilläre Glomerulonephritis“
- Subkategorie .9: „Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet“

Damit wurde eine Anzahl von 4044 erwachsenen Patientinnen und Patienten selektiert.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten ohne Dialysebehandlung

Im Anwendungsgebiet von Iptacopan geht der pU auf Grundlage des Beratungsgesprächs mit dem G-BA davon aus, dass bei Patientinnen und Patienten eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht infrage kommt. Daher wurden Patientinnen und Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, die eine Kodierung für eine Dialyse im Jahr 2022 aufwiesen. Die hierfür betrachteten Kodierungen sind in II Anhang A dargestellt.

Schritt 2a: Analysepopulation 1

Nach Anwendung dieses Ausschlusskriteriums verbleibt eine Anzahl von 67 Patientinnen und Patienten in der Population.

Schritt 2b: Analysepopulation 2

Da der Umfang in der Stichprobe in der DADB für den DDD-Ansatz laut pU zu gering ist (siehe Schritt 1b: 3 Patientinnen und Patienten), um sie auf Patientinnen und Patienten ohne Dialysebehandlung einzugrenzen, greift der pU näherungsweise auf einen Anteil in Höhe von 61,47 % aus Analysepopulation 1 zurück (67 Patientinnen und Patienten aus Schritt 2a dividiert durch 107 [der pU dividiert durch 109] Patientinnen und Patienten aus Schritt 1a). Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit der Anzahl aus Schritt 1b (3 Patientinnen und Patienten). Es ergibt sich eine Anzahl von 2 Patientinnen und Patienten.

Schritt 2c: Analysepopulation 3

Nach Anwendung des Ausschlusskriteriums verbleibt eine Anzahl von 3268 Patientinnen und Patienten in der Population.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Behandlung

Der pU geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten mit C3G eine medikamentöse Therapie erhalten. Daher wurden in diesem Schritt Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Verordnung bestimmter Wirkstoffe im Jahr 2022 aufgegriffen. In Abhängigkeit der Analysepopulation wurden folgende Wirkstoffe herangezogen (siehe II Anhang B zu den herangezogenen Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Codes [ATC]¹ sowie Operationen- und Prozedurenschlüsseln [OPS]):

Schritt 3a und 3b: Analysepopulation 1 und 2

- RAS-Inhibitoren: ACE-Hemmer (rein oder Kombinationen), Angiotensin-II-Rezeptorblocker (rein oder Kombinationen)
- Immunsuppressiva: Corticosteroide zur systemischen Anwendung (rein), Mycophenolsäure, Ciclosporin
- Komplement-Inhibitoren: Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan, Avacopan

Nach Anwendung dieses Kriteriums verbleibt eine Anzahl von 64 Patientinnen und Patienten in Analysepopulation 1.

Der pU greift für Analysepopulation 2 auf einen Anteilswert in Höhe von 95,52 % der Analysepopulation 1 zurück (64 Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a dividiert durch 67 Patientinnen und Patienten aus Schritt 2a). Diesen Anteilswert multipliziert er mit der Anzahl

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte. Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2022 [6].

aus Schritt 2b (2 Patientinnen und Patienten). Somit ergibt sich eine Anzahl von 2 Patientinnen und Patienten für Analysepopulation 2.

Schritt 3c: Analysepopulation 3

- Komplement-Inhibitoren: Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan, Avacopan

Der pU begründet die engere Auswahl der Arzneimittel für Analysepopulation 3 damit, dass hierdurch Patientinnen und Patienten mit einer komplementvermittelten Form der Glomerulonephritis identifiziert werden. Es verbleibt eine Anzahl von 7 Patientinnen und Patienten in Analysepopulation 3.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Biopsie

In diesem Schritt wurden diejenigen Patientinnen und Patienten selektiert, die vor der letzten Diagnose (siehe 4-stellige Codes gemäß ICD-10-GM aus Schritt 1) eine Biopsie aufwiesen, da laut pU eine Nierenbiopsie eine zwingende Voraussetzung für die Diagnose einer C3G darstellt. Dafür wurde der individuelle Gesamtbeobachtungszeitraum der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten betrachtet, der bis zu 10 Jahre (2013 bis 2022) betragen konnte. Die herangezogenen OPS-Codes für eine Nierenbiopsie sind in II Anhang C dargestellt.

Schritt 4a: Analysepopulation 1

Es wurde eine Anzahl von 29 Patientinnen und Patienten selektiert. Die alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung ergibt eine Anzahl von 785 Patientinnen und Patienten in der GKV.

Schritt 4b: Analysepopulation 2

Der pU greift für Analysepopulation 2 wiederum näherungsweise auf den Anteil in Höhe von 45,31 % der Analysepopulation 1 zurück (29 Patientinnen und Patienten aus Schritt 4a dividiert durch 64 Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a). Diesen multipliziert er mit der Anzahl aus Schritt 3b. Es ergibt sich eine Anzahl von 1 Patientin bzw. Patient sowie hochgerechnet 21 Patientinnen und Patienten in der GKV.

Schritt 4c: Analysepopulation 3

Es wurde eine Anzahl von 5 Patientinnen und Patienten aufgegriffen. Die Hochrechnung ergibt eine Anzahl von 136 Patientinnen und Patienten in der GKV.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit C3G in der GKV im Jahr 2022

Schritt 5a: Anteil der Patientinnen und Patienten mit C3G (Analysepopulation 1)

Mit Analysepopulation 1 sind laut pU Patientinnen und Patienten mit MPGN im Jahr 2022 aufgegriffen. Diese Erkrankungen umfassen sowohl immunkomplex- und komplement-vermittelte als auch weitere Formen der MPGN. Der pU ermittelt einen Anteil in Höhe von 28,95 % für die Patientengruppe mit C3G innerhalb dieser Analysepopulation.

Für die Ermittlung des Anteilswerts zieht der pU 2 Publikationen [7,8] heran.

Zum einen greift der pU auf eine Publikation von Masoud et al. [7] zurück. Hierbei handelt es sich um eine Auswertung von Daten des UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR). Es wurden Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Ablagerungsmustern der MPGN identifiziert, bei denen eine Diagnose auf Basis eines histologischen Befunds zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2022 gestellt und bei denen keine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vorlag oder keine Nierenersatztherapie zum Zeitpunkt der Diagnose eingeleitet wurde. Im Ergebnis wurden insgesamt 722 Patientinnen und Patienten im Rahmen der primären MPGN-Kohorte (Patientinnen und Patienten mit C3G, mit immunkomplexvermittelter MPGN oder mit primärer MPGN „nicht anders spezifizierbar“) im RaDaR rekrutiert. Von diesen wiesen 203 Patientinnen und Patienten eine C3G auf. Bezogen auf die 722 Patientinnen und Patienten in der MPGN-Kohorte entspricht dies einem Anteil von 28,12 %.

Zum anderen zieht der pU eine Publikation von Hou et al. [8] heran. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die an der Columbia University, New York durchgeführt wurde. Durch Abfrage der Datenbank des Columbia Renal Pathology Laboratory wurden in der Studie insgesamt 319 Fälle mit MPGN-Diagnose (Type 1 bis 3: MPGN 1, MPGN 2 [DDD] oder MPGN 3) aus den Jahren 1999 bis 2012 identifiziert und die zugehörigen Pathologieberichte retrospektiv ausgewertet. Nach der derzeit gültigen Konsensus-Definition wird die C3G definiert als Glomerulonephritis mit dominanter C3-Ablagerung, d. h. sie beruht auf dem Nachweis einer dominanten Immunfluoreszenzfärbung für C3. Dominant wird definiert als eine C3-Intensität, die um mindestens 2 Größenordnungen stärker ausgeprägt ist als die jeder anderen reaktiven Immunreaktanz auf einer Skala von 0 bis 3 [9]. Der pU entnimmt der Studie von Hou et al. [8] eine Anzahl von 45 Patientinnen und Patienten mit ausschließlich auf C3 beschränkter Färbung (Kriterium 1 in der Studie) sowie eine Anzahl von 50 Patientinnen und Patienten mit C3-dominanter Färbung mit mindestens 2 Intensitätsgraden stärkerer Färbung als jede Kombination von anderen Immunreaktoren (Kriterium 3 in der Studie). Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit C3G bildet der pU die Summe aus diesen beiden Patientengruppen (45 + 50) und setzt diese ins Verhältnis zu allen 319 Patientinnen und Patienten mit MPGN. Dies entspricht einem Anteil von 29,78 %.

Anschließend bildet der pU den Mittelwert aus den von ihm auf Basis der beiden Publikationen [7,8] ermittelten Anteilen (28,12 % und 29,78 %) und erhält somit einen Anteil von 28,95 % für Patientinnen und Patienten mit C3G an allen Patientinnen und Patienten mit MPGN.

Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt 4a ermittelt der pU somit eine Anzahl von 227 Patientinnen und Patienten mit C3G in der GKV für das Jahr 2022.

Schritt 5b: Hochrechnung der Patientinnen und Patienten mit C3G (Analysepopulation 2)

Mit Analysepopulation 2 sind laut pU Patientinnen und Patienten mit DDD, einer Unterform der C3G, aufgegriffen. Für die Hochrechnung auf die Patientengruppe mit C3G zieht der pU eine Markforschungsanalyse [10] heran, bei der 189 Nephrologinnen und Nephrologen aus dem Vereinigten Königreich, Deutschland, Italien, Frankreich und Spanien zu Patientinnen und Patienten mit C3G befragt wurden. Eine Anzahl von 29 deutschen Nephrologen schätzt, dass ein Anteil von 27 % der Patientinnen und Patienten mit C3G die Unterform DDD aufweist.

Der pU ermittelt anhand dieses Anteils einen Hochrechnungsfaktor von 3,7 ($= 100 \% \div 27 \%$), mit dem er die Patientinnen und Patienten mit DDD auf die Patientengruppe mit C3G (DDD und C3-Glomerulonephritis) hochrechnet. Übertragen auf die ermittelte Anzahl in Schritt 4b ergibt sich eine Anzahl von 80 Patientinnen und Patienten mit C3G in der GKV für das Jahr 2022.

Schritt 5c: Patientinnen und Patienten mit C3G (Analysepopulation 3)

Mit der Analysepopulation 3 in Schritt 4c sind laut pU Patientinnen und Patienten mit C3G als Annäherung bereits umfänglich erfasst (136 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2022), sodass keine weitere Einschränkung bzw. Hochrechnung erforderlich ist.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2022

Bei Betrachtung der 3 verschiedenen Patientenpopulationen in den Schritten 5a bis 5c ergibt sich eine Spanne mit einer Anzahl von 80 bis 227 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2022.

Schritt 6: Berechnung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2025

Der pU ermittelt einen Anteil für die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation pro 100 000 erwachsene Personen in der GKV im Jahr 2025. Dazu zieht er neben dem oben ermittelten Umfang der Zielpopulation für das Jahr 2022 zusätzlich die Ergebnisse für die Jahre 2018 bis 2021 heran, siehe Spalte 2 in Tabelle 1. Sie wurden weitgehend in Anlehnung an die oben beschriebene Herleitung mithilfe der Routinedatenanalyse und Literatur ermittelt. Abweichend davon weist der pU für diese Jahre keine Patientenzahlen für Analysepopulation 3 aus [11].

Anschließend ermittelt der pU für die Jahre 2018 bis 2022 jeweils einen Anteil der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation pro 100 000 erwachsene Personen in der GKV (siehe Spalte 3 in Tabelle 1), indem er den Umfang der Zielpopulation auf die jeweilige Anzahl der erwachsenen Personen in der GKV [3] bezieht. Über die Jahre hinweg bildet er einen mittleren Anteilswert für die Zielpopulation in Höhe von 0,18 bis 0,37 pro 100 000 erwachsene Personen in der GKV (jeweils Mittelwert der Untergrenzen und Obergrenzen der Spannen).

Tabelle 1: Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation in den Jahren 2018 bis 2022

Jahr	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ^a	Anteil der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation an 100 000 erwachsenen Personen in der GKV ^a
2018	121–224	0,20 bis 0,36
2019	121–221	0,20 bis 0,36
2020	123–209	0,20 bis 0,34
2021	107–259	0,17 bis 0,42
2022	80–227	0,13 bis 0,36
Mittelwert:		0,18 bis 0,37
a. Angaben aus Modul 3 C. Die untere Grenze basiert auf den Ergebnissen der Analysepopulation 2 und die obere Grenze auf Analysepopulation 1. GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Anschließend schätzt der pU die Anzahl der Erwachsenen in der GKV im Jahr 2025. Dazu ermittelt er zunächst einen Anteil von 89,21 % der GKV-Versicherten im Jahr 2024 bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2024 [12,13]. Diesen Anteil überträgt er auf die vorausberechnete Anzahl an Erwachsenen in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2025 gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) Variante G2-L2-W2 (Auswirkungen einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [14] und berechnet somit eine Anzahl von 62 624 793 erwachsenen Personen in der GKV für das Jahr 2025.

Der pU überträgt die gebildete mittlere Spanne zum Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (0,18 bis 0,37 pro 100 000 erwachsene Personen in der GKV) auf die erwartete Anzahl der erwachsenen Personen in der GKV im Jahr 2025 (62 624 793). Somit ergibt sich eine Anzahl von 112 bis 230 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die nachfolgende Bewertung bezieht sich auf die unterschiedlichen Ansätze (Analysepopulationen 1 bis 3) zur Herleitung der GKV-Zielpopulation. Insgesamt ist die vom pU angegebene Untergrenze zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-

Zielpopulation unsicher. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Obergrenze kann tendenziell höher liegen. Die maßgeblichen Gründe werden nachfolgend erläutert.

Zu Analysepopulation 1

Im Abgleich mit der jeweiligen Herleitung über Analysepopulation 2 und 3 ist diejenige über Analysepopulation 1 am ehesten geeignet zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation. Dennoch wird die darüber ermittelte Anzahl (227 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) als unsicher eingeschätzt.

Zu Schritt 1a: Patientinnen und Patienten mit der Diagnose MPGN

Es ist nicht auszuschließen, dass mit den herangezogenen 14 ICD-10-GM-Codes zusätzlich Patientinnen und Patienten mit anderen glomerulären Erkrankungen aufgegriffen wurden, die keine MPGN darstellen. Auch mit den nachfolgenden Selektionsschritten 2a bis 4a wird eine Abgrenzung dieser Patientengruppe zu den Patientinnen und Patienten mit MPGN nicht erreicht, da diese Schritte, wie z. B. die Auswahl der Arzneimittel, dafür zu unspezifisch sind.

Zudem ist unklar, wie in der Analyse das zusätzliche Einschlusskriterium „1 ambulante Operation“ im Rahmen der Diagnose aufgegriffen wurde.

Zu Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Behandlung

Der pU greift über die Verordnung verschiedener Wirkstoffe diejenigen Patientinnen und Patienten auf, die eine medikamentöse Behandlung erhalten. Die Empfehlungen der Organisation „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) erwähnt in diesem Zuge weitere Wirkstoffe wie Tacrolimus, Cyclophosphamid und Rituximab, die für die MPGN eingesetzt werden, aber nicht als Aufgreifkriterien in der Routinedatenanalyse herangezogen wurden. Ebenso fehlen Wirkstoffe, die bei der im Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation (Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber RAS-Inhibitoren) als Alternativen für die RAS-Inhibitoren eingesetzt werden. Allerdings wurden nur 3 Personen durch diesen Schritt über die Stichprobe ausgeschlossen.

Zu Schritt 4a: Patientinnen und Patienten mit Biopsie

Laut pU ist die Rationale dieses Selektionsschrittes, dass eine eindeutige Diagnose der C3G nur über eine Nierenbiopsie gestellt werden kann. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings ist die Nierenbiopsie bei sämtlichen glomerulären Erkrankungen mit nephrotischem Syndrom laut den Empfehlungen der KDIGO der Goldstandard zur Diagnostik [5]. Nur wenn die Ursache der Erkrankung bei Erwachsenen bekannt ist, kann eine Nierenbiopsie entfallen. Auch den Ausführungen zum Kodiersystem der ICD-10-GM-Codes kann entnommen werden, dass die Subkategorien .0 bis .8 (siehe Schritt 1a: der pU zieht die Subkategorien .5 und .6 heran) normalerweise nur benutzt werden sollten, wenn die morphologischen Veränderungen speziell nachgewiesen wurden z. B. durch Nierenbiopsie [4].

Insgesamt bleibt unklar, wieso ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten aus der Stichprobe der Routinedatenanalyse keinen OPS-Code für eine Biopsie aufweist (siehe Schritt 4a: 35 von 64 Patientinnen und Patienten). Wie der pU selbst anführt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einige Patientinnen und Patienten die Biopsie länger zurückgelegen haben könnte als ihr individueller Gesamtbeobachtungszeitraum in der Routinedatenanalyse. Auf der anderen Seite ist es möglich, dass in der Versorgungspraxis von den Empfehlungen zur Durchführung einer Biopsie zur Diagnostik abgewichen wird.

Zusammenfassend ist in diesem Schritt von einer potenziellen Unterschätzung auszugehen.

Zu Schritt 5a: Anteil der Patientinnen und Patienten mit C3G

Die Übertragbarkeit des in Schritt 5a ermittelten Anteilswerts aus einer Population mit MPGN auf die Population in Schritt 4a ist mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert daraus, dass die Population in Schritt 4a nicht eindeutig auf Patientinnen und Patienten mit MPGN eingegrenzt ist (siehe dazu Bewertung zu Schritt 1a).

Die vom pU herangezogenen Kriterien zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit C3G weichen teilweise von den empfohlenen Kriterien in der Konsensus-Definition [9] ab. So werden durch die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patientinnen, die in der Studie von Hou et al. [8] Kriterium 2 (C3-dominante Ablagerungen und schwache Immunglobulin [Ig]M-Koexpression: maximal ausschließlich 1+ IgM) erfüllen, zwar einerseits korrekt Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die nicht die in der Konsensus-Definition [9] geforderte Intensitätsdifferenz von mindestens 2 Stufen gegenüber IgM aufweisen. Andererseits werden durch das Kriterium 2 potenziell auch Fälle ausgeschlossen, die bei starker C3-Färbung und lediglich schwacher IgM-Koexpression die Kriterien einer C3G erfüllen würden und durch die vom pU gewählte Vorgehensweise nicht erfasst werden.

Zu Analysepopulation 2

Die geringe Anzahl der Patientinnen und Patienten (< 5), die bereits im ersten Selektionsschritt 1b auf Basis der Routinedatenanalyse aufgegriffen wurde, ist nicht dazu geeignet, eine verlässliche hochgerechnete Schätzung der GKV-Zielpopulation vorzunehmen. Des Weiteren beruht die Selektion in den einzelnen Herleitungsschritten 1b bis 4b ausschließlich auf Annahmen des pU, die aus den Angaben der Analysepopulation 1 gewonnen wurden.

Zu Analysepopulation 3

Analysepopulation 3 wurde zunächst breiter aufgegriffen (siehe Schritt 1c) und später durch eine enge Auswahl von Arzneimitteln in Schritt 3c (Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan, Avacopan) eingegrenzt. Sämtliche herangezogene Arzneimittel haben im Analysezeitraum keine Zulassung für die C3G [15-18]. Der Komplementinhibitor Eculizumab wird zwar in den Empfehlungen KDIGO erwähnt, ist allerdings nur empfohlen bei Patientinnen und Patienten

mit moderater bis schwerer C3G und einem progressiven Krankheitsverlauf, die nicht auf andere Therapien angesprochen haben [5]. Diese Einschränkung findet sich im Anwendungsgebiet von Iptacopan nicht wieder. Die weiteren in der Analyse herangezogenen Wirkstoffe sind in den Empfehlungen der KDIGO nicht erwähnt [5]. Eine Begründung der Auswahl dieser Wirkstoffe fehlt.

Die Herleitung der Zielpopulation erscheint somit einerseits zu unspezifisch durch die breite Wahl der Diagnose-Codes und andererseits durch die eng eingegrenzte Wirkstoffauswahl zu einschränkend für eine verlässliche Ermittlung der Zielpopulation.

Gesamtfazit

Der pU gibt eine Anzahl von 112 bis 230 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Von den 3 vom pU gewählten Ansätzen erscheint Ansatz 1 (Obergrenze: 230) am ehesten geeignet zu sein, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation anzunähern. Dennoch ist auch dieser Ansatz mit Unsicherheit verbunden, da er sowohl

- Überschätzungen wie den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit anderen glomerulären Erkrankungen (siehe Schritt 1a) als auch
- potenzielle Unterschätzungen wie ein unklarer Ausschluss in Höhe von über 50 % von potenziell relevanten Patientinnen und Patienten, die keinen OPS-Code für eine Nierenbiopsie aufweisen (siehe Schritt 4a),

beinhaltet. Daher wird die vom pU ausgewiesene Spanne zur GKV-Zielpopulation in der Untergrenze als unsicher bewertet. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Obergrenze kann tendenziell höher liegen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU ermittelt zunächst die erwarteten Anzahlen der erwachsenen Personen in der GKV für die Jahre 2026 bis 2030 auf die gleiche Weise wie in Herleitungsschritt 6. Anschließend überträgt er darauf jeweils die in Schritt 6 gebildete mittlere Spanne zum Anteil der Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation (0,18 bis 0,37 pro 100 000 erwachsene Personen in der GKV). Auf Grundlage dieser Berechnung bleibt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Jahre bis 2030 konstant.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Iptacopan ^b	Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie ^b	112–230	Die Angabe der Untergrenze ist unsicher. Die Anzahl der Obergrenze kann tendenziell höher liegen.
a. Angabe des pU b. Iptacopan wird in Kombination mit einem RAS-Inhibitor angewendet oder allein bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Renin-Angiotensin-System			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Iptacopan die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden

Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine supportive Therapie der Begleitsymptome (zumindest des Bluthochdrucks und der Ödeme) mit der maximal verträglichen Dosis von ACE-Hemmern / AT1-Antagonisten und – soweit notwendig – mit Diuretika und / oder anderen Blutdrucksenkern erhalten.

Die supportive Therapie wird sowohl bei der zu bewertenden Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt.

Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden stellt eine nicht zugelassene Therapieoption dar. In der Leitlinie der KDIGO [5] werden keine expliziten Behandlungsschemata für diese Therapie genannt. Es wird jedoch auf 4 Studien verwiesen. Davon werden in 2 Publikationen (Avasare et al. [19] und Rabasco et al. [20]) teilweise Dosierungsangaben dargestellt. Der pU stützt sich für seine Kostenberechnung zu Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden auf die Angaben dieser 2 Publikationen [19,20] und zieht zusätzlich Angaben aus 3 weiteren Publikationen [21-23] heran. Für die vorliegende Bewertung der Kosten werden nur die Angaben aus den Publikationen [19,20] aus der KDIGO-Leitlinie [5] herangezogen.

Die Leitlinie der KDIGO [5] führt aus, dass sich die allgemeinen Therapieempfehlungen der Leitlinie zu Glukokortikoiden in der Regel auf Prednison bzw. Prednisolon beziehen. Für die Kortikosteroide als Kombinationspartner von Mycophenolatmofetil macht der pU Angaben zu Prednisolon in Tablettenform. Ausschließlich in der Publikation von Rabasco et al. [20] sind Dosierungsangaben für Kortikosteroide (in der Erhaltungstherapie) zu entnehmen, die der pU heranzieht. Sie beziehen sich zwar nicht explizit auf Prednisolon / Prednison, jedoch kann durch einen Abgleich mit den Angaben in der Fachinformation von Prednisolon [24] bzw. Prednison [25] davon ausgegangen werden, dass sich die Angaben in Rabasco et al. [20] auf Prednison bzw. Prednisolon in oraler Form beziehen.

Der pU stellt die Kosten für Mycophenolatmofetil in Kombination mit Prednisolon sowohl für das 1. Behandlungsjahr mit einer Initialdosis und anschließender Erhaltungsdosis sowie für die Folgejahre mit einer Erhaltungsdosis dar. In den folgenden Abschnitten werden ausschließlich die Angaben des pU zu den Folgejahren mit einer Erhaltungsdosis bewertet.

Neben den Kosten zu Mycophenolatmofetil in Kombination mit Prednisolon stellt der pU im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich Kosten für eine Therapie mit Pegcetacoplan dar. Die vom pU vorgelegten Angaben zu den Kosten von Pegcetacoplan werden im Folgenden nicht bewertet, da diese Therapie nicht Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Da in der Fachinformation von Iptacopan [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Leitlinie lässt sich keine Behandlungsdauer für Mycophenolatmofetil und Prednisolon entnehmen [5]. Auch in den in der Leitlinie referenzierten Primärquellen wird keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert [19,20], sodass für die Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach wird Iptacopan 2-mal täglich mit einer Dosis von insgesamt 400 mg (2-mal 200 mg) eingenommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU gibt für Mycophenolatmofetil eine Erhaltungsdosis von 500 mg 2-mal täglich an. In den 2 Publikationen [19,20] aus der KDIGO-Leitlinie kann eine Dosis von 1000 mg pro Tag [20] und von 2-mal 1000 mg pro Tag [19] für Mycophenolatmofetil (ohne Angabe zu einer Titrierung) entnommen werden. Somit entspricht der vom pU ermittelte Verbrauch der Folgejahre (Erhaltungsdosis: 500 mg 2-mal täglich) einer unteren Grenze. Als obere Grenze fällt demzufolge bei einer Dosierung von 2-mal 1000 mg pro Tag [19] ein höherer Verbrauch an als vom pU veranschlagt.

Der pU gibt eine Erhaltungsdosis von 5 mg pro Tag für Prednisolon an. Diese entspricht der oberen Grenze der in der Publikation von Rabasco et al. [20] berichteten Erhaltungsdosis. Bei Verwendung der unteren Grenze der in Rabasco et al. [20] berichteten Erhaltungsdosis von 2,5 mg pro Tag fällt ein geringerer Verbrauch an als vom pU veranschlagt.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Iptacopan, Mycophenolatmofetil und Prednisolon geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2025 wieder.

Der pU berücksichtigt jedoch für Mycophenolatmofetil und Prednisolon (5 mg Tabletten) keinen Herstellerrabatt auf Basis des jeweiligen Festbetrags.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Iptacopan keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

Es ist unklar, inwieweit für Mycophenolatmofetil und Prednisolon zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das vorliegende (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Iptacopan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 383 152,15 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Mycophenolatmofetil in Kombination mit Prednisolon beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Unter Zugrundlegung der Angaben in den 2 in der KDIGO-Leitlinie genannten Publikationen [19,20] und bei Berücksichtigung des Herstellerrabatts ergeben sich für Mycophenolatmofetil in Kombination mit Prednisolon als untere Grenze geringere und als obere Grenze deutlich höhere Arzneimittelkosten (1124,12 € bis 2248,23 €) als vom pU veranschlagt. Es ist unklar, inwieweit für Mycophenolatmofetil und Prednisolon zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das vorliegende (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Iptacopan ^{b, c}	Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie	383 152,15	0	0	383 152,15	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden ^{c, d}	Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie	Erhaltungstherapie: 1241,72	0	0	Erhaltungstherapie: 1241,72	Unter Zugrundlegung der Angaben in den 2 in der KDIGO-Leitlinie genannten Publikationen [19,20] und bei Berücksichtigung des Herstellerrabatts ergeben sich als untere Grenze geringere und als obere Grenze deutlich höhere Arzneimittelkosten (1124,12 € bis 2248,23 €) als vom pU veranschlagt. Es ist unklar, inwieweit für Mycophenolatmofetil und Prednisolon zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das vorliegende (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.
a. Angaben des pU b. Iptacopan wird in Kombination mit einem RAS-Inhibitor angewendet oder allein bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist. c. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine supportive Therapie der Begleitsymptome (zumindest des Bluthochdrucks und der Ödeme) mit der maximal verträglichen Dosis von ACE-Hemmern / AT1-Antagonisten und – soweit notwendig – mit Diuretika und / oder anderen Blutdrucksenkern erhalten. Die Kosten dafür sind vom pU nicht dargestellt. d. Für Kortikosteroide stellt der pU ausschließlich Kosten für Prednisolon in Tablettenform dar. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT: Angiotensin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Renin-Angiotensin-System						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass mit Iptacopan erstmalig eine Therapie speziell für die C3G zugelassen ist, sodass keine Aussagen zu möglichen Versorgungsanteilen gemacht werden können. Es sei zu berücksichtigen, dass aufgrund von Patientenpräferenzen, Präferenzen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes, Kontraindikationen und Therapieabbrüchen ggf. nicht alle für eine Therapie mit Iptacopan infrage kommenden Patientinnen und Patienten auch tatsächlich mit Iptacopan behandelt werden.

Der pU geht davon aus, dass eine Therapie mit Iptacopan überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 C, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Novartis Europharm L. Fachinformation FABHALTA 200 mg Hartkapseln. Stand: März 2025. 03.2025.
2. Gesundheitsforen Leipzig, Novartis Pharma. Studienprotokoll zur GKV-Routinedatenanalyse. 2024.
3. Gesundheitsforen Leipzig. Ergebnisse zur GKV-Routinedatenanalyse (Excel-Datei). 2024.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM Version 2025; Glomeruläre Krankheiten (N00-N08) [online]. 2024 [Zugriff: 21.05.2025]. URL: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2025/block-n00-n08.htm>.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021; 100(4S): S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022 [online]. 2021 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.html>.
7. Masoud S, Wong K, Pitcher D et al. Quantifying association of early proteinuria and estimated glomerular filtration rate changes with long-term kidney failure in C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis using the United Kingdom RaDaR Registry. Kidney Int 2025; 108(3): 455-469. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.06.003>.
8. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. Kidney Int 2014; 85(2): 450-456. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.340>.
9. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al. C3 glomerulopathy: consensus report. Kidney Int 2013; 84(6): 1079-1089. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.377>.
10. Spherix Global Insights. Market Dynamix: Complement 3 Glomerulopathy (C3G) (EU5). 2022.
11. Novartis Pharma. Berechnungen zu Abschnitt 3.2 des Moduls 3 für Iptacopan im Anwendungsgebiet C3G. 2025.

12. Bundesministerium für Gesundheit. Tabelle (gestaltbar): GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige am 1.7. eines Jahres (Anzahl) [online]. 2025 [Zugriff: 03.11.2025]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.suche?p_uid=gast&p_aid=17647420&p_knoten=VR&p_sprache=D&p_adv_search=&p_methode=1&p_volltext=1&p_synonyme=1&p_soundex=&p_suchstring=gkv-mitglieder.
13. Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online - Die Datenbank des Statistischen Bundesamtes: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. 2025 [Zugriff: 03.11.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/12d98bab>.
14. Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online - Die Datenbank des Statistischen Bundesamtes: Bevölkerungsvorausberechnungen [online]. 2025 [Zugriff: 03.11.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/12d98bab>.
15. Alexion. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Alexion. Ultomiris [online]. 09.2024 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Vifor Pharma. Tavneos 10 mg Hartkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Sobi. ASPAVELI 1 080 mg Infusionslösung [online]. 01.2026 [Zugriff: 28.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS et al. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13(3): 406-413. <https://doi.org/10.2215/CJN.09080817>.
20. Rabasco C, Cavero T, Roman E et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. Kidney Int 2015; 88(5): 1153-1160. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.227>.
21. Caravaca-Fontan F, Diaz-Encarnacion MM, Lucientes L et al. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2020; 15(9): 1287-1298. <https://doi.org/10.2215/CJN.15241219>.
22. Lioufas N, Finlay M, Barbour T. Durable remission of C3 glomerulonephritis with mycophenolate mofetil. Nephrology (Carlton) 2017; 22 Suppl 1(S1): 36-39. <https://doi.org/10.1111/nep.12939>.
23. Noris M, Remuzzi G. C3G and Ig-MPGN-treatment standard. Nephrol Dial Transplant 2024; 39(2): 202-214. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad182>.
24. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednisolon acis. Stand: Juni 2025. 06.2025.
25. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednison acis. Stand: März 2022. 03.2022.

II Anhang A Kodierungen zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Dialyse

Tabelle 4: Kodierungen zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Dialyse (mehrseitige Tabelle)

Klassifikation ^a	Code ^a	Bezeichnung ^a
ICD-10-GM	N18.5	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
	Z49.0	Vorbereitung auf die Dialyse
	Z49.1	Extrakorporale Dialyse
	Z49.2	Sonstige Dialyse
	Z99.2	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
	T82.4	Mechanische Komplikation durch Gefäßkatheter bei Dialyse
	T85.71	Infektion und entzündliche Reaktion durch Katheter zur Peritonealdialyse
OPS	8-853	Hämofiltration
	8-854	Hämodialyse
	8-855	Hämodiafiltration
	8-857	Peritonealdialyse
	5-549.20	Implantation eines Katheterverweilsystems in den Bauchraum, subkutan getunnelt: Zur Peritonealdialyse
	5-549.30	Revision eines Katheterverweilsystems im Bauchraum, subkutan getunnelt: Zur Peritonealdialyse
	5-549.d0	Wechsel eines Katheterverweilsystems im Bauchraum, subkutan getunnelt: Zur Peritonealdialyse
DRG	L90B	Niereninsuffizienz, teilstationär, Alter > 14 Jahre mit Peritonealdialyse
	L02B	Operatives Einbringen eines Peritonealkatheters, Alter > 9 Jahre mit akuter Niereninsuffizienz oder mit chronischer Niereninsuffizienz mit Dialyse
	L02C	Operatives Einbringen eines Peritonealkatheters, Alter > 9 Jahre mit akuter Niereninsuffizienz oder mit chronischer Niereninsuffizienz mit Dialyse oder transurethrale Injektion bei Ostiuminsuffizienz
	L09A	And. Eingriffe bei Erkr. der Harnorg. mit Anl. Dialyseshunt bei akut. Nierenins. od. bei chron. Nierenins. mit Dialyse od. auß. Anl. Dialyseshunt, m. Kalziphylaxie od. best. Laparotomie od. m. kompl. OR-Proz. od. kompl. Eingr., Alt. < 2 J. od. auß. schw. CC
	L09B	Andere Eingriffe bei Erkrankungen der Harnorgane mit Anlage Dialyseshunt bei akuter Niereninsuffizienz od. bei chronischer Niereninsuff. mit Dialyse od. außer Anlage Dialyseshunt, m. Kalziphylaxie od. best. Laparotomie, Alter > 1 Jahr, ohne auß. schw. CC
	L09C	Andere Eingriffe bei Erkrankungen der Harnorgane auß. Anlage Dialyseshunt, ohne Kalziphylaxie, ohne best. Laparotomie, ohne best. Eingriff an Präputium od. Nebenschilddrüse, Alter < 2 J. od. mit auß. schw. CC, ohne kompl. OR-Proz., ohne kompl. Eingriff
	L60B	Niereninsuffizienz, mehr als ein Belegungstag, mit Dialyse und komplizierenden Faktoren oder äußerst schweren CC, Alter > 15 Jahre
	L71Z	Niereninsuffizienz, ein Belegungstag mit Dialyse

Tabelle 4: Kodierungen zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Dialyse (mehrsseitige Tabelle)

Klassifikation ^a	Code ^a	Bezeichnung ^a
EBM	40815	Kostenpauschale für Dialyse bis zum vollendeten 18. Lebensjahr am Wohnort
	40816	Kostenpauschale für Peritonealdialyse bis zum vollendeten 18. Lebensjahr
	40817	Kostenpauschale für Peritonealdialyse bis zum vollendeten 18. Lebensjahr am Wohnort
	40818	Kostenpauschale für Hämodialysen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr bei Ferienaufenthalt oder sonstiger Abwesenheit
	40819	Kostenpauschale für Peritonealdialysen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr bei Ferienaufenthalt oder sonstiger Abwesenheit
	40823	Kostenpauschale für Dialyse bei Versicherten ab vollendetem 18. Lebensjahr
	40824	Kostenpauschale für Dialyse bei Versicherten ab vollendetem 18. Lebensjahr am Wohnort
	40826	Kostenpauschale für Peritonealdialyse bei Versicherten ab vollendetem 18. Lebensjahr am Wohnort
	40827	Kostenpauschale für intermittierende Peritonealdialyse bei Versicherten ab vollendetem 18. Lebensjahr am Wohnort
	40828	Kostenpauschale für Dialyse ab vollendetem 18. Lebensjahr bei Ferien- oder berufsbedingtem Aufenthalt
a. Angaben aus Modul 3 C und Angaben aus dem Studienprotokoll der Routinedatenanalyse [2] DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel		

II Anhang B ATC- und OPS-Codes zur Selektion von Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Behandlung

Tabelle 5: ATC- und OPS-Codes zur Selektion von Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Behandlung

ATC-Code ^a	OPS ^a	Wirkstoff oder Substanzklasse ^a
C09A	-	ACE-Hemmer, rein
C09B	-	ACE-Hemmer, Kombinationen
C09C	-	Angiotensin-II-Rezeptorblocker, rein
C09D	-	Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Kombinationen
H02A	-	Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein
L04AA06	-	Mycophenolsäure
L04AD01	-	Ciclosporin
L04AA25	6-003.h	Eculizumab
L04AA43	6-00c.d	Ravulizumab
L04AA54	6-00f.3	Pegcetacoplan
L04AA ^b	6-00e.4	Selektive Immunsuppressiva / Avacopan, oral
a. Angaben aus Modul 3 C und Angaben aus dem Studienprotokoll der Routinedatenanalyse [2] b. Es wurden nur bestimmte Pharmazentralnummern für Avacopan herangezogen. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel		

II Anhang C OPS zur Selektion von Patientinnen und Patienten mit Biopsie

Tabelle 6: OPS zur Selektion von Patientinnen und Patienten mit Biopsie

OPS ^a	Bezeichnung ^a
1-460.y	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Geschlechtsorganen – Transurethrale Biopsie an Harnorganen und Prostata – N.n.bez.
1-460.x	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Geschlechtsorganen – Transurethrale Biopsie an Harnorganen und Prostata – Sonstige
1-465.y	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen – Perkutane Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen mit Steuerung durch bildgebende Verfahren – N.n.bez.
1-463.0	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen – Perkutane (Nadel-) Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen – Niere
1-463.x	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen – Perkutane (Nadel-) Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen – Sonstige
1-463.y	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen – Perkutane (Nadel-) Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen – N.n.bez.
1-465.x	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen – Perkutane Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen mit Steuerung durch bildgebende Verfahren – Sonstige
1-465.0	Biopsie ohne Inzision an Harnorganen und männlichen Genitalorganen – Perkutane Biopsie an Harnorganen und männlichen Genitalorganen mit Steuerung durch bildgebende Verfahren – Niere
1-560.0	Biopsie an Harnwegen und männlichen Geschlechtsorganen durch Inzision – Biopsie an Niere und perirenalem Gewebe durch Inzision – Niere
1-846.0	Diagnostische perkutane Punktion von Harnorganen – Niere
1-846.x	Diagnostische perkutane Punktion von Harnorganen – Sonstige
1-846.y	Diagnostische perkutane Punktion von Harnorganen – N.n.bez.
a. Angaben aus Modul 3 C	
OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel	