

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-433/V1/04032026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Iptacopán (Fabhalta®) para el tratamiento de pacientes adultos con glomerulopatía por complemento 3 (GC3) en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), o en pacientes que no toleran los inhibidores del SRA, o para quienes un inhibidor de SRA está contraindicado

Fecha de publicación: 04 de marzo de 2026

En el momento actual, este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción	1
Iptacopán (Fabhalta®) ^(37,38)	3
Farmacología ^(37,38)	4
Eficacia ^(37,38)	4
Seguridad ^(37,38)	10
Discusión	12
Conclusión	14
Grupo de expertos	16
Anexo	17
Referencias	24

Introducción

La glomerulopatía por componente C3 del complemento (GC3) es una entidad clínico-patológica rara, heterogénea y secundaria a la desregulación de la vía alternativa (VA) tanto en el plasma como en el microambiente glomerular; lo que conduce a la acumulación y al depósito predominantemente glomerular de proteínas del complemento —en particular C3— y sus productos de escisión (1). Estos depósitos de C3 desencadenan inflamación y lesión glomerular, con aparición de proteinuria y un deterioro progresivo de la función renal a lo largo del tiempo. El pronóstico es desfavorable, ya que hasta el 50 % de los pacientes adultos progresa a insuficiencia renal en los 10 años posteriores al diagnóstico (1). Además, la enfermedad puede reaparecer en el riñón trasplantado (GC3 recurrente), con un alto riesgo de pérdida del injerto (2).

Aunque la rareza de la GC3 dificulta obtener estimaciones precisas de incidencia y prevalencia, varios estudios de cohortes han situado su incidencia en Europa entre 1-2 casos por cada 1.000.000 de habitantes (1, 3-5), y una prevalencia



estimada de entre 0,41 y 0,97 cada 10.000 personas (6). Esta entidad afecta predominantemente a pacientes menores de 40 años, y entre el 30% y el 40% de los pacientes con GC3 son diagnosticados antes de los 18 años (3-4, 7-9).

La GC3 se define por una glomerulonefritis con predominio de C3, evidenciada en inmunofluorescencia como una lesión histológica proliferativa con un depósito de C3 aislado o al menos dos órdenes de magnitud superior al de cualquier otro reactante (10), por lo que su diagnóstico es histológico y requiere biopsia renal. Esta entidad engloba tanto la enfermedad por depósitos densos (EDD) como la glomerulonefritis C3 (GNC3) (11). La EDD se caracteriza por depósitos altamente electrodensos, osmófilos y predominantemente intramembranosos; mientras que en la GNC3, los depósitos son menos densos y se localizan en el mesangio y en la pared capilar. Deben excluirse otras glomerulopatías con dominancia de C3, como la glomerulonefritis relacionada con infecciones o enfermedades hematológicas (12).

La GC3 que se desarrolla en los riñones nativos del paciente se denomina GC3 nativa, mientras que cuando reaparece en un paciente tras un trasplante de riñón, se denomina GC3 recurrente. Según la evidencia disponible, los resultados a largo plazo de EDD y GNC3 son similares ya que no muestran diferencias significativas en el riesgo ni el tiempo hasta la insuficiencia renal (3,7). La desregulación persistente de la VA del complemento resulta en la recurrencia de la GC3 en el 55% al 85% de los receptores de trasplante renal, entre los 14 y 28 meses tras el trasplante (1,13,14,45). La pérdida del injerto sucede en $\geq 50\%$ de los casos y ocurre en una mediana de 4 a 6 años después del trasplante (14-16).

La GC3 se origina por una desregulación anómala de la VA del complemento (1), predominantemente a nivel sérico, debida a mutaciones en genes de factores reguladores (C3, FB, FH, FI, CD46/MCP) o a autoanticuerpos nefritógenos (NeFs) contra factores reguladores que estabilizan las convertasas C3/C5 (17,18). Aproximadamente un 25% de los pacientes presenta anomalías genéticas en estos factores reguladores (19,20), dando lugar a pérdidas o ganancias de función, por lo que las guías internacionales recomiendan evaluación funcional y genética del complemento (21-23). Los principales autoanticuerpos asociados a la GC3 son los llamados NeFs, dirigidos contra neoepítopos de las convertasas C3 y C5, con capacidad para estabilizar las moléculas y aumentar su vida media, dando lugar al aumento de consumo de C3 y C5. C3Nef está presente en un 80% de los casos de EDD y hasta en un 50% de las GNC3 (24), mientras que los C5Nef se han asociado a la GNC3 (25).

Con finalidad pronóstica, se ha propuesto recientemente un índice histopatológico que valora actividad y cronicidad en la GC3 (7). La actividad incluye siete parámetros: hiper celularidad mesangial, proliferación endocapilar, morfología de glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), infiltración leucocitaria, semilunas, necrosis fibrinoide e inflamación intersticial. La cronicidad recoge cuatro: glomeruloesclerosis global/segmentaria, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arterioesclerosis. Todos se puntúan de 0 a 3, salvo la arterioesclerosis que se valora de 0 a 1. En el estudio original, tanto la puntuación total de actividad como la de cronicidad fueron predictores independientes de la supervivencia renal (26).

Entre los factores de riesgo que predicen una peor evolución renal, destacan la mayor edad al diagnóstico, mayor gravedad en lesiones histológicas (en particular la presencia de semilunas) y un mayor deterioro de la función renal en el momento del debut de la enfermedad (3,20).

La presentación clínica es heterogénea, con un espectro que va desde la hematuria aislada hasta el síndrome nefrótico o una glomerulonefritis (GN) rápidamente progresiva. La microhematuria aparece aproximadamente en el 80-90% de los casos (3, 27, 28). La proteinuria suele ser significativa (mediana de 2,5-4 g/g según diferentes series) (3, 7, 8, 26), y entre el 20 % y el 50 % de los casos presentan síndrome nefrótico (4, 7, 27). Los pacientes también suelen presentar hipertensión arterial, edema periférico, pérdida de apetito, problemas de sueño y fatiga. Estos síntomas suelen ir acompañados de niveles bajos de C3 sérico y/o niveles elevados de sC5b-9 (forma soluble del complejo de ataque a la membrana), lo que refleja una sobreactivación de la VA y de la vía terminal del complemento, respectivamente (8,13).

En la presentación clínica de la GC3 pueden valorarse los factores que estratifican el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal como la proteinuria, la función renal al debut y la pérdida anual de función renal, y en función de estos parámetros se podría justificar la indicación de tratamiento. En este sentido, existen formas de presentación con

proteinuria leve y sin deterioro funcional que podrían no requerir tratamiento específico, frente a otras con proteinuria significativa y deterioro de la función renal desde el inicio, que pueden progresar a terapia renal sustitutiva en un plazo aproximado de cinco años (43,57,58).

También destacar la importancia de la etiología de la GC3 en la respuesta al tratamiento, ya que se ha descrito que las formas genéticas patogénicas asociadas a mutaciones en los genes reguladores del complemento no suelen responder al tratamiento inmunosupresor (29).

Con respecto a las recomendaciones de tratamiento, no disponemos de ensayos clínicos prospectivos ni aleatorizados que nos definan la estrategia terapéutica óptima (12). Para todos los casos de GC3 leve (hematuria, proteinuria < 500 mg/día y función renal normal), se recomiendan medidas de apoyo habituales para las enfermedades glomerulares como control del edema, reducción de la proteinuria, tratar la presión arterial sistémica elevada y el abordaje de otras consecuencias metabólicas y trombofílicas (12). La base del tratamiento es el uso de agentes nefroprotectores, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA), dada su asociación con una mayor supervivencia renal (4), así como los inhibidores del cotransportador de Sodio-Glucosa tipo 2 (SGLT2) en pacientes con proteinuria ≥ 200 mg/g (12, 55, 56). Estos agentes se emplean por sus efectos antihipertensivos y antiproteinúricos y se recomienda que los pacientes hayan estado en una dosis máxima recomendada o tolerada de IECA/ARA +/- SGLT2 durante al menos 90 días antes de considerar tratamientos adicionales. Más allá de los fármacos antiproteinúricos, se recomienda considerar el inicio de tratamiento inmunosupresor en pacientes con proteinuria > 1 g/día y hematuria o que hayan experimentado un deterioro de la función renal durante al menos 6 meses en ausencia de gammapatía monoclonal. Se recomienda como tratamiento de primera línea el uso de la combinación de corticosteroides (CS) y micofenolato mofetilo (MMF) (12). Esta propuesta está respaldada por estudios que señalan un efecto beneficioso de esta combinación (29-31) sobre la progresión de la enfermedad y la reducción del riesgo de enfermedad renal terminal. En cuanto al tratamiento de segunda línea, se propone el bloqueo terminal del complemento con eculizumab en pacientes en los que han fracasado otros tratamientos (12). Los inhibidores del complemento terminal C5 (como eculizumab) se usan en condiciones diferentes a las autorizadas y han mostrado una eficacia limitada en pacientes con GC3 (32-34).

Se ha descrito el uso de otros tratamientos como rituximab principalmente en pacientes con autoanticuerpos contra componentes del complemento (35), ciclofosfamida e Inhibidores de la calcineurina (como ciclosporina y tacrolimus) pero sin evidencia robusta de eficacia ni recomendaciones formales en guías para el tratamiento de GC3 (12).

Las recomendaciones vigentes sobre GC3 se centran en pacientes con riñones nativos; ninguna guía disponible detalla el manejo de la recidiva de GC3 en el trasplantado renal. Estos pacientes habitualmente reciben tratamiento inmunosupresor (suele combinar corticoterapia, inhibidores de la calcineurina y micofenolato mofetilo). En ausencia de datos validados, no hay recomendaciones formales para tratar la recidiva pese a esa inmunosupresión; y algunos expertos plantean el uso de eculizumab y ravulizumab como terapia de rescate (35,36,41).

En este contexto, recientemente, iptacopán (fármaco evaluado en este informe de posicionamiento terapéutico) ha sido aprobado en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), o en pacientes que no toleran los inhibidores del SRA, o para quienes un inhibidor de SRA está contraindicado.

Iptacopán (Fabhalta®)^(37,38)

Fabhalta® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con glomerulopatía por complemento 3 (GC3) en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), o en pacientes que no toleran los inhibidores del SRA, o para quienes un inhibidor de SRA está contraindicado.

Esta indicación obtuvo en febrero de 2025 la opinión positiva por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) y fue autorizada por la Comisión Europea el 31 de marzo de 2025, siendo objeto de este informe.

Iptacopán es un medicamento que ha sido designado huérfano (6) y obtuvo acceso al programa de Medicamentos Prioritarios (PRIME, del inglés, *Priority Medicines*) de la EMA durante su desarrollo para la indicación inicial (38).

Iptacopán se presenta en cápsulas duras de 200 mg para la administración oral.

La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral dos veces al día. Si se olvida una o varias dosis, se debe aconsejar al paciente que tome una dosis lo antes posible (incluso si es poco antes de la siguiente dosis programada) y que luego reanude el horario de dosificación habitual.

En pacientes con GC3 después del trasplante renal (GC3 recurrente), el diagnóstico de GC3 recurrente se debe realizar basándose en el depósito histológico de C3 en los glomérulos del riñón trasplantado. El depósito de C3 se puede detectar en una biopsia rutinaria después del trasplante; de lo contrario, se debe realizar una biopsia cuando los signos clínicos indiquen GC3 recurrente. El tratamiento con iptacopán puede iniciarse antes de la aparición de signos clínicos como la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) o el cociente (ratio) de proteína/creatinina en orina de 24h (UPCR, por sus siglas en inglés). La experiencia en los estudios clínicos sobre el uso de iptacopán en pacientes con GC3 recurrente después del trasplante es limitada.

Los pacientes con GC3 tratados con medicamentos inmunosupresores pueden mostrar una reducción modesta de la proteinuria con iptacopán, lo cual probablemente esté relacionado con la naturaleza más resistente al tratamiento de la GC3 en estos pacientes. No hay experiencia con el uso de iptacopán en pacientes con GC3 en riñón nativo que tengan proteinuria por debajo de 1 g/g al inicio del tratamiento.

En la actualidad no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis, por lo que no es posible establecer recomendaciones posológicas. Asimismo, no se recomienda el uso de iptacopán en casos de insuficiencia hepática grave (Child–Pugh C). La seguridad y la eficacia de iptacopán en menores de 18 años no se han establecido.

El uso de iptacopán en mujeres embarazadas o con deseo gestacional solo debe considerarse tras una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo. No puede descartarse un riesgo para el recién nacido o el niño lactante. En relación con la lactancia, debe decidirse entre interrumpirla o suspender el tratamiento, valorando el beneficio de la lactancia para el lactante y el del tratamiento para la madre. No existen datos sobre el efecto de iptacopán en la fertilidad humana; aunque los datos no clínicos disponibles no sugieren efectos sobre la fertilidad.

Farmacología^(37,38)

Iptacopán es un inhibidor proximal del complemento que se dirige selectivamente al Factor B (FB), una proteasa de la VA del complemento que cataliza los complejos de convertasas C3 y C5; su bloqueo evita la amplificación de la señal proinflamatoria y evita la opsonización celular y la formación de complejos de ataque a la membrana (sC5b-9) responsables del daño tisular. Se ha descrito que la inhibición del Factor B por iptacopán tiene una clara correlación dosis-respuesta, y los estudios farmacológicos secundarios confirman la ausencia de efecto en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y del intervalo QT tras la administración de iptacopán a voluntarios sanos.

En la glomerulopatía por complemento 3 (GC3), iptacopán reduce la activación de C3 y, la aparición de inflamación y lesión glomerular y la proteinuria de pacientes con riñón nativo.

Eficacia^(37,38)

La eficacia y la seguridad de iptacopán en pacientes adultos con glomerulopatía por complemento 3 (GC3) en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), o en pacientes que no toleran los inhibidores del

SRA, o para quienes un inhibidor de SRA está contraindicado proviene de un estudio pivotal de fase III, controlado con placebo (APPEAR-C3G) en pacientes con riñón nativo y dos estudios abiertos de apoyo (estudio X2202 de fase II en pacientes con riñón nativo y pacientes con GC3 recurrente, y un estudio fase IIIb de extensión [C3G-REP]).

Ensayo Clínico APPEAR-C3G⁽³⁹⁾

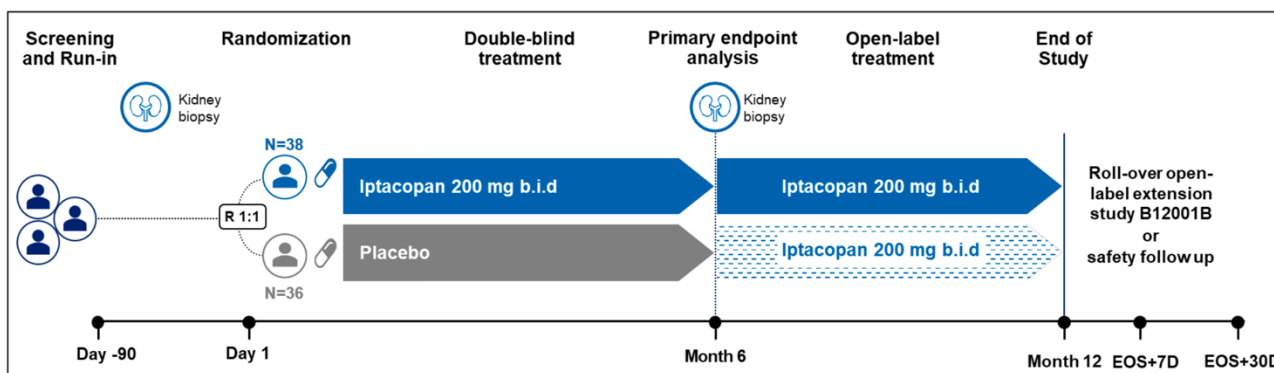
Diseño

APPEAR-C3G fue un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en pacientes adultos con GC3 confirmada por biopsia en el último año. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir iptacopán 200 mg o placebo por vía oral dos veces al día durante 6 meses, seguido de un periodo de tratamiento abierto de 6 meses. Esta aleatorización se estratificó según la administración concomitante o no de un tratamiento inmunosupresor (corticosteroides y/o micofenolato mofetilo).

El estudio comprendió tres periodos (Figura 1):

- Un periodo de selección de hasta 90 días.
- Un periodo de tratamiento de 12 meses, que incluía un periodo de 6 meses de doble ciego y un periodo abierto de 6 meses en el que todos los pacientes recibieron iptacopán.
- Un periodo de seguimiento de la tolerancia de 30 días o transición al estudio de extensión C3G-REP.

Figura 1. Diseño del ensayo APPEAR-C3G (39)



Cabe destacar que, aparte del criterio de inclusión del diagnóstico de GC3 confirmado por biopsia en el último año, los pacientes debían tener entre 18 y 60 años, una concentración de C3 sérica reducida ($< 0,85 \times$ el límite inferior del valor del laboratorio), un cociente (ratio) de proteína/creatinina en orina de 24 horas (UPCR) ≥ 1 g/g y una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI). Durante los 90 días previos a la aleatorización, todos los participantes debían haber recibido la dosis máxima recomendada o tolerada de un inhibidor de la ECA (IECA) o de un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II); y en ese mismo periodo las dosis de otros antiproteínúricos — incluidos micofenolato mofetilo (MMF), corticosteroides (CS), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides— debían haberse mantenido estables. También antes de iniciar el ensayo era obligatorio haber recibido una vacunación contra la infección por *Neisseria meningitidis* y también frente a *Streptococcus pneumoniae* y, además, si la vacuna para *Haemophilus influenzae* tipo B estaba disponible, se debía administrar al menos 2 semanas antes de la primera dosis.

Entre los criterios de exclusión se encontraban: antecedentes de trasplante (tanto órgano sólido como celular), glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN, por sus siglas en inglés), glomerulonefritis post-infecciosa, gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés), fibrosis intersticial o atrofia tubular en

la biopsia renal, antecedentes de infecciones invasivas recurrentes causadas por organismos encapsulados o infección activa (dentro de los 14 días previos a la administración de iptacopán), así como el uso de inhibidores del complemento en los 6 meses previos a la visita de screening y el uso de inmunosupresores (a excepción de corticoesteroides < 7,5 mg/día o equivalente y micofenolato) o ciclofosfamida en los 90 días previo al inicio de iptacopán.

El estudio comenzó el 28/07/2021 con la inclusión del primer paciente, el análisis principal a los 6 meses se realizó el 07/11/2023 y el análisis de los 12 meses el 06/05/2024.

La variable principal de eficacia para demostrar superioridad frente a placebo fue la reducción porcentual de la UPCR en comparación con el valor basal tras 6 meses de tratamiento. Entre las variables secundarias se encontraban el cambio con respecto al valor basal en la TFGe a los 6 meses; una variable compuesta evaluada a los 6 meses con los siguientes criterios: (1º) una TFGe estable o mejorada en comparación con la visita inicial (reducción $\leq 15\%$ en la TFGe) y (2º) una reducción $\geq 50\%$ en la UPCR en comparación con la visita inicial; cambio con respecto al valor inicial en la puntuación total de actividad de la enfermedad en la biopsia renal a los 6 meses y el cambio desde el inicio hasta los 6 meses en la puntuación FACIT-Fatigue (del inglés, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*).

La actividad de la enfermedad en la biopsia se evaluó mediante una escala de índice histológico (GC3-HI) utilizando microscopía óptica, con una puntuación que varía entre 0 (ausencia de inflamación) y 21 (inflamación grave). Las muestras fueron evaluadas por tres nefropatólogos expertos, quienes las puntuaron de forma independiente.

FACIT-Fatigue es un cuestionario autoadministrado de 13 ítems que evalúa la fatiga del paciente y su impacto en actividades y funciones cotidianas. La puntuación total de la escala FACIT-Fatigue oscila entre 0 (mayor fatiga) y 52 (ausencia de fatiga), y el valor normal para la población se ha establecido en 43,5 (40). Se consideró que un paciente era respondedor si presentaba una mejoría de al menos 5 puntos en la puntuación total con respecto al valor basal de referencia.

Se incluyó, como variable exploratoria de eficacia, la comparación de la pendiente anualizada de la TFGe en el periodo en pretratamiento frente al periodo en tratamiento con iptacopán, en apoyo de la variable principal y conforme a la recomendación emitida tras la asesoría científica con la EMA (38).

Las siguientes variables son exploratorias y, por tanto, no se analizan en detalle en el presente informe: puntuación de depósitos glomerulares de C3, concentración sérica de C3, niveles plasmáticos de C5b-9 y variaciones en los cuestionarios de calidad de vida (SF-36, EQ-5D y PGIS).

A los 12 meses, al final del periodo abierto, se evaluaron las mismas variables primarias y secundarias descritas previamente, en relación con sus valores en el momento de la inclusión y la visita de los 6 meses en el caso del grupo placebo.

Se planeó la realización de análisis suplementarios por subgrupos tanto en la variable principal como secundarias, por edad, edad al diagnóstico, sexo, raza y región, subtipo de GC3 (GNC3 y EDD), UPCR basal (< 3 g/g vs. ≥ 3 g/g; equivalente a <339 mg/mmol vs. ≥ 339 mg/mmol), concentración sérica de C3 basal (< 450 mg/L v.s. ≥ 450 mg/L), presencia de hipertensión y tratamiento con MMF y/o CS en la aleatorización (sí/no).

El análisis de los datos de eficacia se llevó a cabo en la población FAS (*Full Analysis Set*, por sus siglas en inglés), que comprendió a todos los pacientes incluidos. El error de tipo I (0,05 unilateral) y los ajustes por multiplicidad fueron llevados a cabo a través de un modelo de redistribución de alfa, que asignó un umbral de 0,025 para las hipótesis de (H21) variación de la TFGe a los 6 meses con respecto a su valor basal y (H22) proporción de pacientes que alcanzaron la variable compuesta a los 6 meses. Posteriormente, en función de la aceptación o rechazo de las hipótesis, el riesgo alfa se distribuía a las demás hipótesis: (H23) cambio con respecto al valor inicial en la puntuación total de actividad de la enfermedad en la biopsia renal a los 6 meses y (H24) cambio desde el inicio hasta los 6 meses en la puntuación FACIT-Fatigue, siguiendo el modelo de la figura A1 en el anexo.

Suponiendo una reducción de la UPCR del 50% en el brazo de iptacopán vs el 20% en el brazo placebo (reducción relativa del 37,5%), una muestra de 68 participantes aporta al menos un 80% de potencia con un nivel de significancia unilateral de 0,025.

Resultados

Respecto a las características basales de la población global del estudio, se incluyeron pacientes con una edad media de 27,9 años (DE (desviación estándar) 10,68), donde el 28,4% eran pacientes que fueron diagnosticados antes de los 18 años. El 36,5% de los participantes del estudio fueron mujeres, y un 55,4% de los pacientes fueron reclutados en Europa. Salvo por lo siguiente, las características basales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento: los pacientes aleatorizados a iptacopán presentaron mayor proteinuria (iptacopán: 3,33 g/g, IC 95% 2,793-3,968; placebo: 2,58 g/g, IC 95% 2,178-3,051); además, el 55% tenía proteinuria en rango nefrótico en el brazo de iptacopán frente al 30% en el de placebo. La TFGe basal fue aproximadamente 10 mL/min/m² inferior en el brazo de iptacopán respecto al de placebo y en el brazo de iptacopán hubo mayor proporción de pacientes con enfermedad por depósitos densos (EDD) respecto al brazo placebo, 23,7% y 2,8% respectivamente.

Al inicio del estudio, el 98,6% de los participantes recibían un IECA o ARAII y sólo un 5,4% de los pacientes recibían un iSGLT2. El 44,6% estaba en tratamiento con CS y/o MMF: 42,1% en el grupo de iptacopán frente al 47,2% en el grupo placebo. Entre estos recibieron inmunosupresor selectivo el 36,8% en el grupo de iptacopán y 36,1% en el grupo placebo y CS el 28,9% del grupo iptacopán frente al 36,1% del grupo placebo.

Se aleatorizó a un total de 74 pacientes en una proporción 1:1 para que recibieran iptacopán 200 mg por vía oral dos veces al día (n = 38) o placebo (n = 36) durante 6 meses, seguido de un periodo de tratamiento abierto de otros 6 meses. La causa más frecuente de exclusión tras la fase de screening fue debido a la ausencia de hipocomplementemia (32 pacientes, 24,2%). Los 74 pacientes completaron el periodo de doble ciego, mientras que 73 de los 74 pacientes completaron el periodo de tratamiento abierto con iptacopán 200 mg vía oral dos veces al día. Un participante que originalmente pertenecía al grupo placebo interrumpió el tratamiento por decisión propia y posteriormente se perdió el seguimiento. Dos pacientes del grupo de iptacopán interrumpieron el tratamiento: un caso por decisión del paciente y otro por un problema técnico (desenmascaramiento involuntario en el día 90), pero lo reiniciaron durante el periodo abierto.

En la tabla 2A del Anexo se recogen los resultados de eficacia del análisis principal, correspondiente al periodo doble-ciego de 6 meses. En cuanto a la variable principal, iptacopán demostró superioridad con respecto a placebo en la reducción de la proteinuria. Se observó entre ambos grupos una diferencia en la reducción relativa de la UPCR de 24 horas del 35,1% (IC 95%: 13,8% a 51,1%; p unilateral = 0,0014) tras 6 meses de tratamiento, que corresponde a una reducción de 30,2% (IC 95%: -42,8% a -14,8%) en el grupo de iptacopán y a un aumento de 7,6% (IC 95%: -11,9% a +31,2%) en el grupo placebo. Las medias geométricas ajustadas con respecto al valor basal de la UPCR de 24 horas a los 6 meses de los grupos iptacopán y placebo fueron de 0,70 (IC 95%: 0,572 a 0,852) y 1,08 (IC 95%: 0,881 a 1,313) respectivamente.

Tras finalizar el periodo abierto a los 12 meses, aunque de carácter exploratorio, los pacientes del grupo de iptacopán obtuvieron una reducción de la UPCR rápida y sostenida, que alcanzó un 40% respecto al valor basal (media geométrica 0,60; IC 95% 0,45 a 0,80), y en los pacientes inicialmente asignados a placebo que posteriormente recibieron iptacopán la reducción del RCPU fue del 27% frente al basal (media geométrica 0,73; IC 95% 0,58 a 0,92), ver figura A2 del anexo.

Los análisis exploratorios de subgrupos preespecificados en el protocolo (aunque sin test de interacción) sugieren un efecto de iptacopán de forma consistente, incluidos los subgrupos definidos por el UPCR basal (< 3 g/g o >= 3 g/g) y por la TFGe (<60 o >= 60 mL/min/m²). No obstante, en el subgrupo tratado con CS y MMF, la reducción media ajustada del UPCR fue del 14,5%, con una razón de medias geométricas de 0,86 (IC 95%: 0,58 a 1,26), no se observó un efecto estadísticamente significativo. Ver figura A3 del anexo.

En cuanto a las variables secundarias, se observaron diferencias entre iptacopán y placebo únicamente en la proporción de pacientes que alcanzan la variable compuesta renal, a los 6 meses (29%, IC 95%: 14,9% a 43,1% con iptacopán y 5,7% IC 95%: -1,9% a 13,4% con placebo); no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre iptacopán y placebo en la variación de la TFGe a los 6 meses (Tabla A2).

A los 12 meses, en la población global y al final del periodo abierto, los resultados de carácter exploratorio sugieren estabilidad de la TFGe tras el tratamiento con iptacopán (cambios medios ajustados frente al basal de 0,44 mL/min/m² [IC 95% -3,76 a 4,64] en el grupo iptacopán y de 1,15 mL/min/m² [IC 95% -3,22 a 5,53] en el grupo placebo + iptacopán posterior). En este último grupo, el aumento medio de la TFGe durante el periodo abierto fue de 2,54 ml/min/m². La variable compuesta renal fue alcanzada a los 12 meses por el 44,7% del grupo con iptacopán y por el 23,5% en el grupo placebo + iptacopán posterior. De la puntuación total de actividad histológica, los datos a largo plazo fueron escasos ya que sólo se realizó biopsia en el mes 12 a 6 pacientes, en los que las puntuaciones se mantuvieron estables.

Según los análisis exploratorios de la pendiente anualizada de TFGe preespecificados, que incluyeron a todos los pacientes aleatorizados (considerando el periodo con placebo como pretratamiento), la pendiente media antes del tratamiento fue de -7,6 mL/min/m²/año (IC 95% -10,57 a -4,56), mientras que tras 12 meses de tratamiento con iptacopán fue de +1,44 mL/min/m²/año (IC 95% -2,18 a 5,06). Estos datos sugieren que equivaldría a una preservación prevista de la TFGe de 9,01 mL/min/m²/año (IC 95% 5,43 a 12,60; p bilateral < 0,0001) frente a la ausencia de iptacopán y a un ritmo de deterioro previo al tratamiento.

En la visita basal, las puntuaciones medias (DE) del cuestionario FACIT-Fatigue fueron de 42,4 (DE 10,08) en el grupo de iptacopán y de 41,9 (8,91) en el grupo placebo. A los 6 meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas (diferencia de medias ajustadas de -2,6; IC 95% -6,03 a 0,84; p = 0,9310).

Estudios de soporte: Ensayo X2202 y estudio de extensión C3G-REP^(41,38)

Ensayo X2202

Se trata de un estudio fase II abierto, de un solo brazo, cuyo objetivo fue evaluar la farmacocinética/farmacodinamia, la eficacia, seguridad y tolerabilidad de iptacopán durante 12 semanas en dos poblaciones de adultos con GC3 nativa o GC3 recurrente post trasplante renal confirmada histológicamente. Comprendía dos cohortes de pacientes:

- Cohorte A (n = 16): pacientes con riñones nativos, TFGe ≥ 30 mL/min/1,73m², proteinuria (UPCR ≥ 100 mg/mmol o $\geq 1g/24h$), hipocomplementemia C3, en tratamiento con IECA/ARA-II a la dosis máxima tolerada.
- Cohorte B (n = 11): receptores de trasplante renal con GC3 recurrente, TFGe ≥ 30 mL/min/1,73m² con o sin proteinuria.

Tuvo dos periodos de tratamiento:

Periodo 1:

- Semanas 1-4: Fase de escalado de dosis, ajustando desde 10, 25, 100 y hasta 200 mg dos veces al día.
- Semanas 5-12: se mantuvo iptacopán 200 mg dos veces al día durante 8 semanas adicionales.

Periodo 2: extensión opcional de 12 semanas.

Tras completar el periodo 1 ó 2, si el investigador consideraba beneficioso la continuación del tratamiento, el paciente podía pasar al estudio de extensión.

La variable principal del estudio fue la reducción de la proteinuria UPCR con respecto al valor basal en la cohorte A y la mejora histológica de la biopsia renal en la cohorte B.

El estudio se inició el 20/02/2019 y el análisis de datos se realizó el 23/04/2021.

Estudio de extensión C3G-REP

Se trata de un estudio de extensión, fase IIIb, no aleatorizado, abierto y aún en curso para los pacientes que completaron los estudios X2202 y APPEAR-C3G (Figura 2).

Las variables primarias fueron diferentes en función de la cohorte de la cual provenían:

- Cohorte A: número y porcentaje de participantes que alcanzan una variable compuesta renal de 3 componentes en la visita de los 9 meses del estudio de extensión.
- Cohorte B: cambio desde el basal en la puntuación de depósitos de C3 (microscopía por inmunofluorescencia) en la visita de 6 a 9 meses del estudio de extensión.

Variable compuesta renal (primario en la cohorte A):

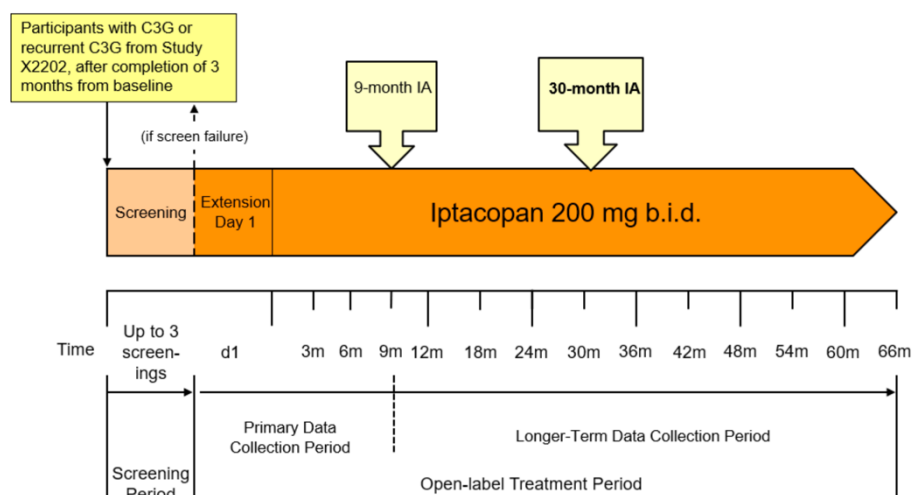
- TFGe estable o mejoría: reducción $\leq 10\%$ frente al basal del estudio X2202
- Una reducción $\geq 50\%$ de RCPU frente al basal del estudio X2202 o descenso < 300 mg/g (orina 24h o primera hora de la mañana)
- Un aumento $\geq 50\%$ de C3 sérico frente al basal del estudio X2202 o aumento ≥ 90 mg/dL de C3 sérico

Puntuación de los depósitos de C3 (variable principal en la cohorte B):

- Cuantifica el depósito de C3 (anticuerpos específicos frente a C3 o sus fragmentos, como C3c/C3d) en tejido renal. La intensidad del depósito en mesangio y capilares se puntuó por separado de 0 a 3. La puntuación de cada localización se multiplicó por un factor de extensión (1 = segmentaria; 2 = global), oscilando así la puntuación final entre 0 y 12.

El estudio se inició el 03/10/2019 y el análisis de datos se realizó el 01/10/2023.

Figura 2. Diseño del ensayo C3G-REP



Resultados ensayo X2202

En la cohorte A (n = 16) la mediana de edad fue de 26,1 años y el 63% eran varones. El subtipo de GC3 fue C3GN en 14 pacientes (87%) y EDD en 2 pacientes (13%). La mitad de los pacientes recibían corticoides y/o micofenolato en la inclusión. La mediana de C3 sérico fue de 0,3 g/L, la TFGe media de 70,1 mL/min/1,73m² y la UPCR media fue de 4,02.

En la cohorte B (n = 11) la mediana de edad fue de 34,5 años y el 73% eran varones. El subtipo de GC3 fue C3GN en 8 pacientes (73%) y EDD en 3 pacientes (27%). El 82% de los pacientes recibían corticoides y/o micofenolato en la inclusión, la mediana de C3 sérico fue de 0,6 g/L, la TFGe media de 52,2 mL/min/1,73m². La mayoría de los pacientes no presentaba proteinuria a la inclusión.

En relación con las variables principales del estudio, en la cohorte A se observó en la semana 12 una reducción significativa de la UPCR del 45% (0,55; IC 80%: 0,46–0,65; p = 0,0003). En la cohorte B, a las 12 semanas la mediana de la puntuación de depósito de C3 en las biopsias renales disminuyó de forma significativa desde el inicio (3,0) hasta el día 84 (0,5), con una diferencia media de -2,5 (IC del 80%: -3,75 a -0,75; p = 0,03).

Resultados estudio de extensión C3G-REP

Los resultados presentados proceden de un análisis intermedio a 30 meses e incluyen únicamente los datos de los pacientes previamente incorporados al estudio X2202. No había resultados disponibles para los pacientes que transicionaron desde APPEAR-C3G a la extensión abierta.

A excepción de un paciente de la cohorte B, todos los pacientes que completaron el estudio X2202 pasaron al estudio de extensión a largo plazo C3G-REP.

Los resultados provisionales (correspondientes al análisis intermedio) fueron los siguientes:

En la cohorte A alcanzaron la variable compuesta renal a los 12 meses 8 de los 15 participantes evaluables (53,3%; IC 95% 30,1 a 75,2) y ninguno de los pacientes recibió otros tratamientos dirigidos a la vía del complemento.

- Componente 1 (TFGe): 15 de 16 pacientes (93,8%; IC 95% 71,7 a 98,9)
- Componente 2 (UPCR): 8 de 15 pacientes (53,3%; IC 95% 30,1 a 75,2)
- Componente 3 (C3 sérico): todos los participantes (100%; IC 95% 80,6 a 100,0)

Según datos actualizados reflejados en el EPAR, los pacientes de la cohorte A mostraron una reducción sostenida de la UPCR del 57% (IC 95% 41 a 69) entre el inicio del estudio X2202 y el mes 12, que se mantuvo hasta el mes 33 de seguimiento, con una reducción del 41% de la UPCR frente al basal (0,59; IC 95% 0,40 a 0,88).

En la cohorte B, únicamente 4 de los 10 pacientes evaluables disponían de una biopsia renal a los 6-9 meses. En este subgrupo, la variación de la puntuación de los depósitos de C3 fue de -5,5 (IC 80% -10,0 a 4,0; p = 0,3750).

Seguridad^(37,38)

El perfil de seguridad de iptacopán en pacientes adultos con G3C se basa principalmente en los datos de seguridad de la parte controlada del ensayo APPEAR-C3G. Con el fin de aumentar el número de eventos, se facilitaron datos agrupados no controlados del periodo abierto del ensayo APPEAR-C3G, el estudio de fase II X2202 y el estudio de extensión C3G-REP.

APPEAR-C3G: periodo controlado

Teniendo en cuenta una duración de exposición de 18,3 y 17,8 años-paciente, respectivamente, en los grupos de iptacopán y placebo, se observaron eventos adversos (EA) en el 76,3% de los pacientes tratados con iptacopán y en el 66,7% de los pacientes del grupo placebo, en su mayoría de intensidad leve o moderada.

Los EA más frecuentes fueron, en los grupos de iptacopán y placebo, respectivamente: infección por COVID-19 (21,1% frente a 16,7%), aumento de CPK (13,2% versus 2,8%), nasofaringitis (10,5% frente a 2,8%), tos (5,3% vs 2,8%), anemia (5,3% frente al 0%) y cefalea (5,3% y 2,8%).

Se notificaron EA considerados relacionados con el tratamiento en el 18,4% de los pacientes del grupo iptacopán y en el 11,1% de los del grupo placebo. Los eventos adversos de especial interés (EASI) para iptacopán incluyeron infecciones graves o severas, infecciones causadas por bacterias encapsuladas, acontecimientos como hemólisis y trombosis, efectos sobre la función testicular y alteraciones de la función tiroidea. Se notificaron infecciones por bacterias encapsuladas en 2 (5,3%) pacientes tratados con iptacopán (todas resueltas con tratamiento) y en un paciente del grupo placebo. No se registraron otros EASI en el grupo de iptacopán.

Se notificaron EA relacionados con el tratamiento que provocaron la interrupción transitoria del tratamiento en el 10,5% y 11,1% de los grupos de iptacopán y placebo respectivamente. El EA más notificado que provocó la interrupción del tratamiento con iptacopán fue COVID-19 (notificado en 4 pacientes, 10,5%).

El número de pacientes con eventos adversos graves fue de 2 (5,3%) en el grupo de iptacopán y de 1 (2,8%) en el grupo placebo. Sólo uno se consideró relacionado con el tratamiento con iptacopán, bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*. Todos los eventos se resolvieron con el tratamiento.

No se notificaron fallecimientos ni interrupciones definitivas del tratamiento atribuibles a EAs.

Se realizó un análisis de subgrupos basado en el uso de tratamientos inmunosupresores en pacientes con GC3, para evaluar si iptacopán aumenta el riesgo de infecciones en estos pacientes. No hubo diferencias en el riesgo de infecciones e infestaciones (SOC, *System Organ Class* por sus siglas en inglés) en pacientes con iptacopán respecto a placebo en pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor concomitante.

Datos agrupados: periodo abierto del ensayo APPEAR-C3G, X2202 y el estudio de extensión C3G-REP

Los datos de seguridad a más largo plazo no mostraron ninguna nueva señal. Un total de 104 pacientes recibieron al menos una dosis de iptacopán 200 mg. Con una duración de exposición de 189,8 pacientes-año, el 85,1% de los pacientes comunicaron al menos un EA, en su mayoría de intensidad leve o moderada.

El 11,9% (n = 12) de todos los pacientes tratados con iptacopán presentó acontecimientos adversos graves. Ocurrió un fallecimiento de uno de los pacientes perteneciente al ensayo X2202, no relacionado con iptacopán.

Se notificaron infecciones causadas por bacterias encapsuladas en seis pacientes (5,9%) del grupo que recibió iptacopán durante 12 meses y en dos pacientes que inicialmente pertenecían al grupo placebo y recibieron iptacopán en la fase abierta.

En total, un 8,9% de los pacientes notificaron un total de 22 EA que requirieron la interrupción del tratamiento con iptacopán. En los pacientes con GC3 (n = 90), el 6,7% notificaron un total de 17 EAs que requirieron interrupción del tratamiento con iptacopán, cuyos motivos principales fueron infección por COVID-19, fracaso renal agudo y hemocultivo positivo para *Streptococcus pneumoniae* entre otros. El 27,3% de los pacientes con GC3 recurrente (n = 11), presentaron un total de 5 EAs que requirieron la interrupción del tratamiento con iptacopán, entre los que se encontraba neumonía neumocócica, pielonefritis e infección por COVID-19.

Seguridad en poblaciones especiales

No se observaron diferencias en el perfil de seguridad de iptacopán en los análisis de subgrupos (edad, raza, TFGe basal y UPCR basal). Sin embargo, las evaluaciones se vieron limitadas por el pequeño tamaño muestral de los subgrupos.

Otros datos en relación con la ficha técnica del medicamento

En pacientes adultos con GC3, el EA notificado con mayor frecuencia fue infección del tracto respiratorio superior (12,9%). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la infección neumocócica (1%). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adultos con HPN fueron infección del tracto respiratorio superior (18,9%), cefalea (18,3%) y diarrea (11,0%). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la infección del tracto urinario (1,2%).

Además de las infecciones, la ficha técnica recoge como reacciones adversas seleccionadas el aumento de colesterol en sangre y de la presión arterial en pacientes con HPN. En la parte controlada del ensayo APPEAR-C3G, no se observaron diferencias clínicamente significativas frente a placebo en colesterol total ni en la presión arterial. En HPN también se han notificado trombocitopenia y disminución de la frecuencia cardíaca.

Discusión

La GC3 es una enfermedad rara, de curso crónico y progresivo, que conlleva un deterioro sostenido de la función renal y evolución a enfermedad renal terminal en aproximadamente el 50 % de los pacientes a los 10 años del diagnóstico (1). La prevalencia en Europa se estima entre 4,1 y 9,7 por 100.000 habitantes (6). Iptacopán es el primer medicamento autorizado para el tratamiento de los pacientes con GC3, que abarca tanto EDD como GNC3, y el único inhibidor del complemento de administración oral. La gravedad y el pronóstico de la enfermedad vienen determinados por diferentes factores, a destacar la severidad de las lesiones histológicas, la edad en el momento del diagnóstico y un mayor deterioro de la función renal en el momento del inicio de la enfermedad (3,20).

La eficacia del tratamiento de la GC3 con iptacopán en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), o en pacientes que no toleran los inhibidores del SRA, o para quienes un inhibidor de SRA está contraindicado procede principalmente del estudio principal de fase III, controlado frente a placebo a 6 meses, APPEAR-C3G, así como de los estudios de apoyo X2202 y C3G-REP.

En el estudio APPEAR-C3G se incluyeron 74 pacientes con diagnóstico histológico confirmado de GC3, en tratamiento estable con IECA/ARA-II durante ≥ 90 días previos a la aleatorización. No obstante, existe cierta incertidumbre en la extrapolación de los resultados a pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), proteinuria < 1 g/g o C3 sérico normal, dado que estos escenarios constituyeron criterios de exclusión del ensayo; en particular, la normalidad de C3 sérico fue el principal motivo de exclusión tras el primer periodo de selección. En consecuencia, la generalización de la eficacia y seguridad a dichos subgrupos debe interpretarse con cautela.

Respecto a los estudios de apoyo, el estudio X2202 incluyó a 27 pacientes adultos con GC3 de los cuales 11 presentaban GC3 recurrente (Cohorte B) en riñón trasplantado, pacientes no incluidos en el estudio APPEAR-C3G.

En cuanto a las características demográficas y clínicas basales, se consideró que los grupos de tratamiento estuvieron globalmente equilibrados, con adecuada representación de población europea. No obstante, en el brazo de iptacopán se observó un fenotipo de GC3 de mayor gravedad (proteinuria más elevada, mayor proporción de proteinuria en rango nefrótico y TFGe inferior). Este desequilibrio basal no mostró impacto relevante en las variables primarias de eficacia. Asimismo, la proporción de pacientes con EDD (enfermedad por depósitos densos) fue superior en el brazo de iptacopán (n=9; 23,7%) frente a placebo (n=1; 2,8%).

La variable principal de eficacia del estudio APPEAR-C3G —la reducción de la proteinuria medida como UPCR— se considera aceptable parcialmente, ya que a pesar de que la proteinuria se considera un marcador del daño renal, actualmente no se acepta como una variable subrogada del daño renal a largo plazo por sí sola, debiendo combinarse con un beneficio clínicamente significativo en la pendiente de la TFGe (42,43).

Entre las variables secundarias se incluyeron una variable compuesta renal definida por una reducción de la proteinuria $\geq 50\%$ junto con una disminución de la TFGe $\leq 15\%$ respecto al basal y la evaluación de la histología renal mediante la puntuación total de actividad de la enfermedad. Estos criterios se consideran variables intermedias no validadas como sustitutos robustos de desenlaces clínicamente relevantes de morbilidad y mortalidad (tiempo hasta una disminución predefinida de la TFGe, progresión a enfermedad renal terminal, supervivencia renal global, etc) (42).

APPEAR-C3G cumplió su objetivo principal, demostrando la superioridad de iptacopán frente a placebo en la reducción de la proteinuria. La magnitud del efecto sobre la proteinuria puede considerarse moderada (37,1%), inferior a la calculada para el tamaño muestral y a los 12 meses el efecto persiste, pero sin evidencia de una reducción adicional.

En relación con la variable compuesta renal, su contribución al beneficio clínico se considera de relevancia secundaria, dado que el componente de disminución de la TFGe $\leq 15\%$ no debe interpretarse inequívocamente como un éxito terapéutico. Además, la proporción de pacientes con una reducción de la TFGe $\leq 15\%$ entre el inicio y los 6 meses fue similar en ambos brazos (89,5% con iptacopán vs 88,9% con placebo), por lo que el efecto observado sobre esta variable compuesta estuvo principalmente impulsado por la reducción de la proteinuria (29,7% de los pacientes tratados con iptacopán alcanzaron una disminución $\geq 50\%$ de la proteinuria, frente al 5,6% en el grupo placebo).

No fue posible demostrar de forma robusta la eficacia de iptacopán sobre de la TFGe (+2,16 mL/min/1,73m² [IC 95% -2,75 a 7,06; p ajustada = 0,32]), dado que no se observaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. La corta duración del estudio 6 meses, el tamaño muestral reducido y la TFGe mediana basal en rango normal constituyen las mayores limitaciones en este sentido.

Se realizó un análisis exploratorio de la pendiente anualizada de la TFGe que sugiere una posible estabilización de la TFGe con iptacopán al final del periodo abierto de 12 meses; sin embargo, al no existir datos comparativos frente a placebo y presentar la población una TFGe mediana normal al inicio, la relevancia clínica de este hallazgo debe ser interpretada con cautela.

Además, en línea con lo mostrado en estudios de evidencia clínica española (29), el 44,6% de los pacientes incluidos recibían corticoides sistémicos (CS) y/o micofenolato mofetilo (MMF), subgrupo clave para interpretar la aplicabilidad de los resultados en pacientes que reciben el tratamiento estándar según las recomendaciones actuales (12). La magnitud del efecto sobre el UPCR en esta población de interés fue limitada, con una diferencia de 14,5 %, cociente de las medias geométricas = 0,86; IC 95% [0,58; 1,26, no significativo], y en este subgrupo, iptacopán no demostró beneficio en la variación de la TFGe, la variación de la puntuación total de actividad histológica ni en la variación de la puntuación total FACIT-Fatigue. En conjunto, teniendo en cuenta el carácter exploratorio de estos resultados, la ausencia de diferencias frente a placebo en la variable principal en este subgrupo y las variables restantes, la evidencia de un beneficio clínico adicional de iptacopán a los 6 meses es incierta en este subgrupo de pacientes tratados con inmunosupresores (CS y/o MMF).

Con respecto a la generalización de los resultados en los pacientes con GC3 recurrente en el injerto renal, la extrapolación de los resultados del estudio APPEAR-C3G resulta incierta, ya que los análisis exploratorios de subgrupos en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor sugieren la ausencia de beneficio clínico de iptacopán. Los datos disponibles en pacientes con trasplante renal proceden del estudio fase II X2202 y un análisis intermedio del estudio de extensión, ambos abiertos y no comparados, con una variable histológica (variación de la puntuación de depósitos de C3) a las 12 semanas. No obstante, teniendo en cuenta que el mecanismo de la enfermedad y la fisiopatología son comparables en el riñón nativo y en el trasplantado, al compartir criterios diagnósticos, sobreactivación de la VA del complemento y perfiles de biomarcadores (4, 14-16), la hipótesis mecanística resulta razonable, aun cuando este subgrupo de pacientes no haya sido específicamente incluido en el estudio pivotal.

En relación con la seguridad, el perfil de iptacopán se considera manejable y los datos disponibles sugieren que fue generalmente bien tolerado. Aunque la evidencia en la población con GC3 sigue siendo limitada, existe un compromiso post-comercialización para la obtención de datos adicionales de seguridad. Los datos que provienen del periodo controlado con placebo comprenden solo 36-38 pacientes por grupo durante 6 meses. Existen datos no controlados durante periodos más extensos, pero es difícil en este caso atribuir causalidad entre iptacopán y EA concretos. También existe información de seguridad proveniente de su uso en hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), en la que los EA más destacados como cefalea, aumento de la presión arterial, disminución de la frecuencia cardíaca y aumento del colesterol sérico fueron específicos de la fisiopatología de la HPN y no se observaron en GC3.

En la población de pacientes con GC3, los EA infecciosos, así como la anemia y la elevación de CK sérica, se observaron con mayor frecuencia con iptacopán que con placebo. Con respecto a las infecciones, la inhibición del complemento puede aumentar la frecuencia de infecciones por bacterias encapsuladas, por ello la vacunación fue un requisito para

participar en el estudio. La mayor diferencia entre iptacopán y placebo se observó en nasofaringitis (4 pacientes frente a 1), seguido de dos casos de otitis media en el grupo de iptacopán y ninguno en placebo.

En los estudios de iptacopán en pacientes con GC3 no se identificaron nuevas señales de seguridad. No obstante, la información sobre la seguridad a largo plazo, especialmente en esta indicación, sigue siendo limitada. No puede excluirse que el perfil de seguridad en GC3 difiera del observado en otras indicaciones, y faltan datos sobre el uso prolongado de iptacopán en combinación con inhibidores del SRAA que se están llevando a cabo.

El riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas es un riesgo identificado importante que justifica las medidas adicionales de minimización de riesgos descritas en la ficha técnica (materiales educativos, vacunación, etc).

Actualmente, las principales guías internacionales no establecen objetivos terapéuticos específicos para GC3. Las opiniones de expertos se sustentan en estudios retrospectivos y en la extrapolación de datos procedentes de otras glomerulonefritis proliferativas, ya que hasta ahora no se disponía de ensayos aleatorizados y controlados. El manejo recomendado se limita a medidas de soporte aplicables a las glomerulonefritis (incluido IECA/ARA-II a la dosis máxima tolerada) y, en ausencia de gammapatía monoclonal, el tratamiento de la GC3 moderada-grave con CS y MMF. Se recomienda considerar la inmunosupresión como tratamiento de primera línea en pacientes con GC3 y proteinuria > 1g/día con hematuria, o con deterioro de la función renal mantenido \geq 6 meses. En caso de fracaso terapéutico, puede valorarse el uso de eculizumab a pesar de que su beneficio no esté claramente establecido. En pacientes no respondedores, se debe considerar su inclusión en ensayos clínicos.

Aunque tradicionalmente la inmunosupresión convencional se consideraba de eficacia limitada, datos recientes sugieren un beneficio clínico con la combinación de CS + MMF. En un estudio retrospectivo coordinado por el Grupo Español para el Estudio de las Enfermedades Glomerulares (GLOSEN), 42 pacientes tratados con corticoides + micofenolato mofetilo (MMF) presentaron una mayor tasa de remisión y menor probabilidad de insuficiencia renal (79% y 14%, respectivamente) en comparación con quienes recibieron otros inmunosupresores (24% y 59%), eculizumab (33% y 67%) o tratamiento conservador (18% y 65%). Estos resultados muestran una asociación favorable del régimen CS+MMF frente a las alternativas citadas (29).

En las terapias dirigidas al complemento, el uso de eculizumab se ha descrito en pacientes con resultados variables (33,34,44). A partir de los casos publicados, los datos disponibles sugieren que eculizumab podría ser eficaz en presentaciones agudas y agresivas de la entidad, en ausencia de lesiones crónicas avanzadas en la biopsia renal y con elevación de C5b-9 sérico, en casos seleccionados (33,34,44).

Los pacientes en los que la enfermedad está asociada a mutaciones en genes reguladores del complemento suelen mostrar una respuesta limitada al tratamiento inmunosupresor (29). En este contexto, cuando se identifique una alteración genética, iptacopán podría considerarse una opción terapéutica tras la implementación de las medidas generales (inhibidores del SRAA e iSGLT2), sin que resulte necesario un tratamiento inmunosupresor previo.

No se disponen en la actualidad de comparaciones directas o indirectas de los tratamientos previamente mencionados con iptacopán en el contexto de GC3, lo cual no permite valorar ni la eficacia ni la seguridad comparadas.

Conclusión

Iptacopán es el primer medicamento autorizado formalmente para el tratamiento de la glomerulopatía por componente 3 del complemento (GC3), una enfermedad rara y progresiva, que conlleva un deterioro sostenido de la función renal y evolución a enfermedad renal terminal.

La eficacia de iptacopán en pacientes adultos con GC3 proviene de los estudios APPEAR-C3G (controlado con placebo a 6 meses), así como de los estudios de apoyo X2202 y C3G-REP (diseño abierto, no controlado). En el estudio APPEAR-C3G se incluyeron 74 pacientes en tratamiento con dosis máxima recomendada o tolerada de un IECA o de un ARA-II,

de los cuales el 44,6% recibían corticoides sistémicos (CS) y/o micofenolato mofetilo (MMF). Este estudio confirma la eficacia de iptacopán con respecto a placebo en la reducción de la proteinuria medida a través de la UPCR y la variable renal compuesta. El efecto de iptacopán en la reducción de la proteinuria se considera moderado, y aunque persiste a los 12 meses, no parece observarse un incremento adicional en la magnitud del efecto. El efecto observado en la variable compuesta renal estuvo principalmente impulsado por esta misma reducción de la proteinuria, sin evidencia de impacto sobre la TFGe.

No se han aportado pruebas robustas de eficacia sobre la pendiente anualizada de la TFGe ya que a los 6 meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo, ni en la puntuación de actividad histológica renal ni en las medidas de calidad de vida. La brevedad de dicho período constituye la principal limitación del estudio. En el subgrupo con tratamiento nefroprotector e inmunosupresor optimizado (CS y/o MMF), los datos no permiten demostrar que iptacopán confiera un beneficio clínico adicional.

En este contexto, la reducción de la proteinuria, por sí sola, no puede aceptarse como una variable sustituta intermedia, validada y robusta para establecer la eficacia de iptacopán sobre la progresión de la enfermedad; se requiere, al menos, una demostración concomitante de beneficio en la pendiente anualizada de la TFGe.

La extrapolación de los resultados a la población diana se considera limitada, ya que el estudio excluyó a pacientes con insuficiencia renal grave, proteinuria <1 g/g y C3 sérico normal. Además, solo el 44,6 % recibió inmunosupresión con corticoides (CS) y/o micofenolato mofetilo (MMF). En la población con GC3 recidivante en riñones trasplantados, la extrapolación de los resultados del estudio APPEAR-C3G (realizado en pacientes con riñones nativos) es incierta. Los análisis exploratorios por subgrupos en pacientes con inmunosupresión no evidenciaron beneficio clínico, lo que limita la aplicabilidad de dichos hallazgos en estos pacientes.

En cuanto a la tolerabilidad, el perfil de seguridad observado en GC3 parece similar al descrito en HPN, aunque ciertos acontecimientos adversos vinculados a la fisiopatología de la HPN no son esperables en el contexto de GC3. La evidencia se considera limitada por el reducido tamaño muestral del ensayo APPEAR-C3G y por la ausencia de comparador en los estudios de extensión, que limitan el establecimiento de causalidad entre iptacopán y EA concretos. Los datos de uso a largo plazo de iptacopán son inmaduros, aunque por el momento, no se han identificado nuevas señales de seguridad.

Iptacopán ha sido autorizado como tratamiento de pacientes adultos con glomerulopatía por complemento 3 (GC3) en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), o en pacientes que no toleran los inhibidores del SRA, o para quienes un inhibidor de SRA está contraindicado. No se puede establecer la eficacia relativa frente a otras opciones como el tratamiento inmunosupresor (CS y/o MMF), debido a la ausencia de comparaciones directas. Además, existe incertidumbre del beneficio del efecto de iptacopán en pacientes que combinen nefroprotección (IECA/ARA-II +/- iSGLT2) e inmunosupresión (CS y/o MMF), dado que los datos disponibles no permiten confirmar un beneficio adicional en este contexto. En el ensayo APPEAR-C3G, el 44,6 % de los pacientes recibían tratamiento inmunosupresor. En este subgrupo, los análisis exploratorios no mostraron una reducción estadísticamente significativa de la proteinuria, lo que indica que no pudo demostrarse un beneficio clínico adicional de iptacopán en esta población. No obstante, en pacientes con GC3 que presentan proteinuria >1 g/día, filtrado glomerular estimado (eFG) >30 ml/min/1,73 m², y que han recibido tratamiento con inhibidores del SRAA e iSGLT2 así como tratamiento con corticoides y micofenolato durante 6 meses, iptacopán podría representar una alternativa con un mecanismo de acción diferente y vía de administración oral.

En conclusión, y pese a las limitaciones señaladas previamente, iptacopán ofrece una opción terapéutica adicional para una enfermedad rara y progresiva, con una alta tasa de progresión a enfermedad renal terminal. La evidencia disponible demuestra un efecto en la reducción de la proteinuria; no obstante, la relevancia clínica a largo plazo y su impacto sobre la función renal deberán confirmarse con datos adicionales obtenidos de los estudios en marcha.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

José Porcel Maleno. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (CGCF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Nefrología Sociedad Española (SEN FRO), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento.

Nombre	Inhibidores del sistema renina angiotensina (IECA/ARA II) (51-54)	Iptacopán (37)	Micofenolato mofetilo (± glucocorticoides) (46-49)
Presentación	Comprimidos orales, diferentes dosis según comercialización	Cápsula dura 200 mg	Comprimido recubierto 250 y 500 mg Capsulas duras 250 mg Polvo para suspensión oral 1 g/5 ml Polvo para concentrado para solución para perfusión 500 mg
Posología	<p>Se aconseja iniciar el tratamiento con dosis bajas y realizar una titulación progresiva, monitorizando la presión arterial, el potasio sérico y la creatinina cada 2–4 semanas tras cualquier ajuste de dosis.</p> <p>La guía KDIGO recomienda alcanzar la dosis máxima tolerada de IECA o ARA-II para optimizar el efecto antiproteinúrico, evitando la combinación de ambos grupos por el incremento del riesgo de hiperpotasemia y deterioro de la función renal.</p> <p>La dosis máxima tolerada puede ser inferior a la dosis máxima indicada en ficha técnica, especialmente en pacientes normotensos o con función renal comprometida.</p>	<p>La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral dos veces al día, con o sin comida. Si se olvida una o varias dosis, se debe aconsejar al paciente que tome una dosis lo antes posible (incluso si es poco antes de la siguiente dosis programada) y que luego reanude el horario de dosificación habitual. Los pacientes que hayan olvidado varias dosis consecutivas deben de recibir seguimiento para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis.</p> <p>El diagnóstico de GC3 recurrente se debe realizar basándose en el depósito histológico de C3 en los glomérulos del riñón trasplantado. El depósito de C3 se puede detectar en una biopsia rutinaria después del trasplante; de lo contrario, se debe realizar una biopsia cuando los signos clínicos indiquen GC3 recurrente. El tratamiento con iptacopán puede iniciarse antes de la aparición de signos clínicos como la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) o el cociente (ratio) de proteína/creatinina en orina de 24h (UPCR, por sus siglas en inglés), como se realizó en el estudio X2202. La experiencia en los estudios clínicos sobre el uso de iptacopán en pacientes</p>	<p>Los estudios multicéntricos y series de casos han utilizado 1 g dos veces al día vía oral en adultos (dosis total diaria de 2 g), en combinación con corticosteroides^(29,30).</p>



		<p>con GC3 recurrente después del trasplante es limitada.</p> <p>Actualmente no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis y no se pueden dar recomendaciones de dosis. No se recomienda el uso de iptacopán en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).</p> <p>No se ha estudiado clínicamente el uso concomitante de iptacopán con inductores potentes del CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP y OATP1B1/3; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante debido a la posible reducción de la eficacia de iptacopán.</p>	
Indicación aprobada en FT o no	No. Indicación para el tratamiento de la hipertensión arterial, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y complicaciones renales de la diabetes mellitus.	Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con glomerulopatía por complemento 3 (GC3) en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), o en pacientes que no toleran los inhibidores del SRA, o para quienes un inhibidor de SRA está contraindicado.	No. Indicación en combinación con ciclosporina y corticosteroides en profilaxis de trasplante renal, cardíaco o hepático.
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes: mareo, visión borrosa, tos, náuseas, astenia</p> <p>Frecuentes: depresión, cefalea, mareo, síncope, trastorno del gusto, dolor torácico, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia, hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), disnea, diarrea, dolor abdominal, erupción, hipersensibilidad/angioedema, fatiga, hiperpotasemia, aumentos en la creatinina sérica, vértigo, anemia,</p>	La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes adultos con GC3 fue infección del tracto respiratorio superior (12,9%). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la infección neumocócica (1%).	<p>Muy frecuentes: infecciones bacterianas y virales, anemia, leucopenia, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, dolor de cabeza, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos, hematuria, astenia, edema, pirexia.</p> <p>Frecuentes: infecciones fúngicas, neoplasia benigna de piel, neoplasia, cáncer de piel, equimosis, leucocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, acidosis, hiperglicemia, hiperpotasemia, hiperlipidemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, gota, pérdida de peso, hipertensión, estado confusional, depresión, insomnio, ansiedad, mareo, hipertonía, parestesia, somnolencia, temblor, convulsión, taquicardia, hipotensión, trombosis venosa, vasodilatación, derrame pleural, distensión abdominal, colitis,</p>

			disminución del apetito, esofagitis, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hiperplasia gingival, fleo, ulceración bucal, estomatitis, alteración de enzimas hepáticas, hepatitis, acné, alopecia, erupción cutánea, hipertrofia cutánea, artralgia, debilidad muscular, aumento de creatinina, insuficiencia renal, escalofríos, hernia, malestar, dolor.
Utilización de recursos	Administración en domicilio (presentación oral).	Administración en domicilio (presentación oral).	Administración en domicilio (presentaciones orales) y en centros sanitarios (presentaciones para vía IV).
Conveniencia	<p>Administración oral. Disponibilidad de múltiples dosis que facilita la titulación individualizada.</p> <p>No debe iniciarse el tratamiento con IECA o ARA-II durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los IECA/ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.</p>	<p>No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de iptacopán en mujeres embarazadas. El uso de iptacopán en mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas sólo puede considerarse después de una cuidadosa evaluación del riesgo y los beneficios, si es necesario. Se desconoce si iptacopán se excreta en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de iptacopán en el recién nacido/lactante amamantado ni en la producción de leche.</p> <p>No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.</p> <p>No hay datos sobre el efecto de iptacopán en la fertilidad humana. Los datos no clínicos disponibles no sugieren un efecto del tratamiento con iptacopán sobre la fertilidad.</p>	<p>Administración oral, con o sin alimentos. Las presentaciones para vía IV permiten el tratamiento cuando la vía oral sea imposible o sea necesario un efecto inmediato.</p>
Otras características diferenciales	Requieren monitorización periódica de potasio, creatinina y presión arterial tras cada ajuste de dosis.		La administración concomitante de medicamentos que afectan la glucuronidación del MPA (p. ej. telmisartán, isavuconazol) puede modificar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución

			<p>cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con MFM. Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la recirculación enterohepática (p. ej. ciclosporina, ciertos antibióticos), debido a su potencial para reducir la eficacia de MFM. La presentación en polvo para concentrado para solución para perfusión contiene polisorbato 80, estando contraindicada en pacientes con alergia al mismo.</p>
--	--	--	--

En la tabla se incluyen únicamente las alternativas terapéuticas recogidas en las guías clínicas internacionales vigentes actualmente.



Tabla A2. Resultados de eficacia con iptacopán frente a placebo durante el periodo de 6 meses de tratamiento, ensayo APPEAR-C3G.

Resumen de la eficacia del ensayo APPEAR-C3G a los 6 meses				
Variable principal	Iptacopán (n = 38)	Placebo (n = 36)	Iptacopán vs. placebo (IC 95%)	p (unilateral)
UPCR respecto al basal Diferencia del % de cambio respecto al basal (IC 95%)	-30,2% (-42,8% ; -14,8%)	+7,6% (-11,9% ; +31,2%)	35,1 % (13,8% ; 51,1%)	p = 0,0014
Variables secundarias	Iptacopán (n = 38)	Placebo (n = 36)	Iptacopán vs. placebo	p (unilateral)
Cambio respecto al basal en TFGe (ml/min/1,73m²) (IC 95%)	1,295 (-2,136 ; 4,726)	-0,861 (-4,357 ; 2,635)	+2,156 (-2,749 ; 7,061)	p = 0,3241
Proporción de participantes que alcanzaron la variable compuesta renal (IC 95%)	29% (14,9% ; 43,1%)	5,7% (-1,9% ; 13,4%)	7,145* (1,429 ; 35,723)	p = 0,0166
Cambio en la puntuación histológica de actividad de la enfermedad en biopsia (IC 95%)	-1,946 (-2,691 ; -1,201)	-1,113 (-1,831 ; -0,394)	-0,833 (-1,872 ; 0,205)	p = 0,2895
Variación en la puntuación FACIT-Fatigue (IC 95%)	-0,41 (-2,76 ; 1,94)	2,19 (-0,33 ; 4,71)	-2,60 (-6,03 ; 0,84)	p = 0,9310
Cambio desde el basal en la puntuación histológica C3 de depósito (IC 95%)	-0,781 (-1,811 ; 0,250)	1,094 (0,111 ; 2,078)	-1,875 (-3,298 ; -0,452)	p = 0,0053
Pendiente de TFGe (ml/min/1,73m²/año) antes y después del inicio de iptacopán (IC 95%)	-7,57 (-10,57 ; -4,56)	1,44 (-2,18 ; 5,06)	+9,01 (5,43 ; 12,60)	p < 0,0001

UPCR: cociente (ratio) de proteína/creatinina en orina de 24h, **IC:** intervalo de confianza; **TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada.

*Odds Ratio

Figura A1. Representación gráfica del procedimiento de test múltiples para las variables secundarias.

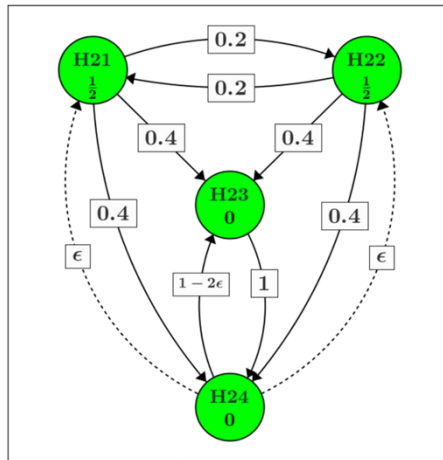


Figura A2. Reducción de la proteinuria (UPCR) tras el tratamiento con iptacopán a los 6 meses, y hasta los 12 meses.

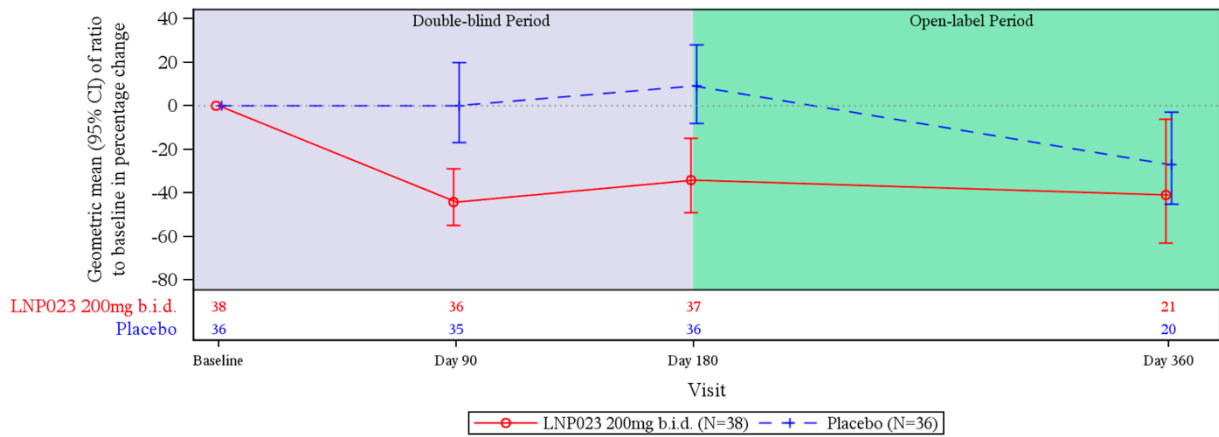
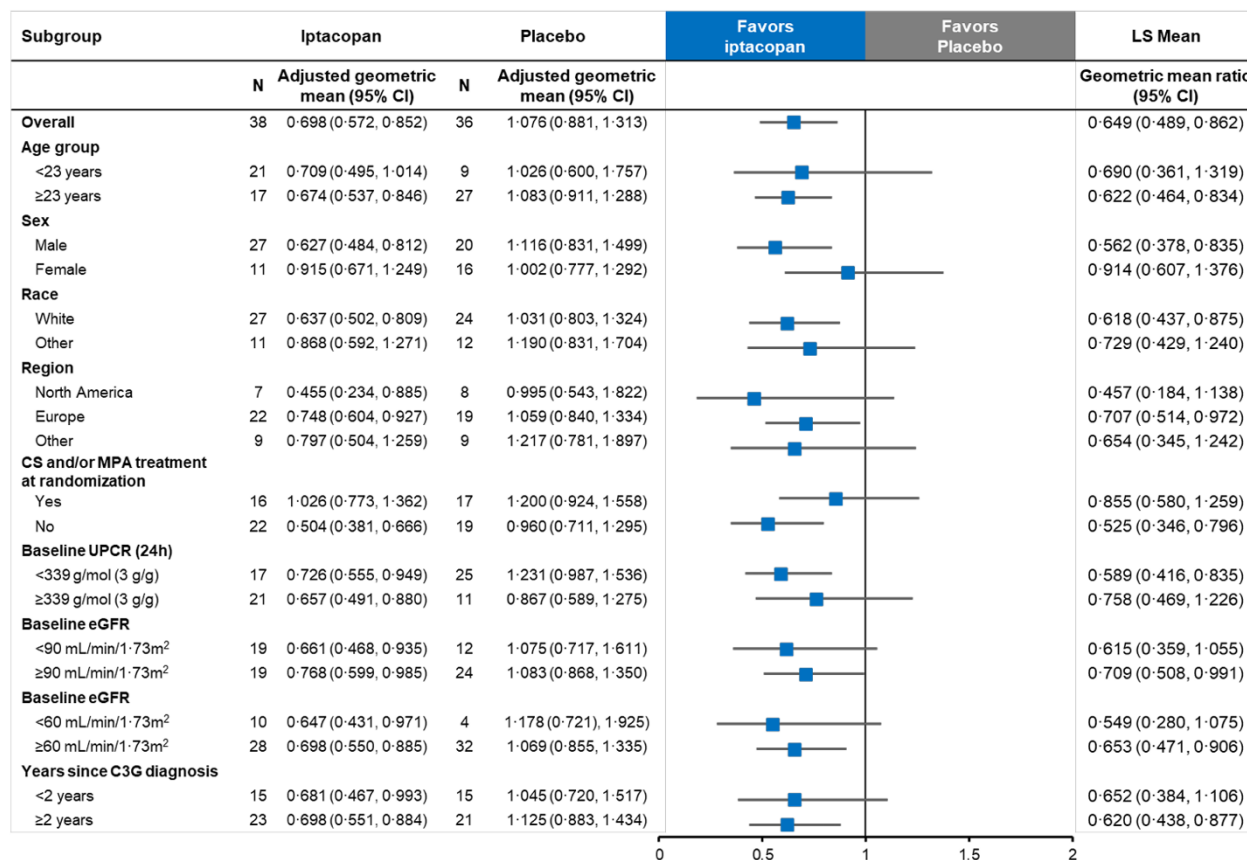


Figura A3. Análisis de subgrupos de la UPCR en el mes 6 en el conjunto de análisis completo (FAS).



N: número total de participantes incluidos en el análisis (sin datos faltantes en la línea de base ni covariables). La relación logarítmica transformada con respecto al basal se analizó mediante un MMRM (Modelo Mixto para medidas repetidas) que incluía el tratamiento, la visita y la variable de estratificación como efectos fijos, el tratamiento*visita como término de interacción y el logaritmo (UPCR basal) como covariable, a menos que la variable de estratificación se eliminara según la estrategia especificada en el plan de análisis estadístico (SAP). **GC3:** glomerulopatía C3; **IC:** intervalo de confianza; **CS:** corticosteroide; **eGFR:** tasa de filtración glomerular estimada; **MPA:** ácido micofenólico; **UPCR:** cociente (ratio) de proteína/creatinina en orina de 24h.

Referencias

1. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Józsi M, Kavanagh D, Lambris JD, Noris M, Pickering MC, Remuzzi G, de Córdoba SR, Sethi S, Van der Vlag J, Zipfel PF, Nester CM. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Mar;15(3):129-143. doi: 10.1038/s41581-018-0107-2. PMID: 30692664; PMCID: PMC6876298.
2. Barbour S, Gill JS. Advances in the understanding of complement mediated glomerular disease: implications for recurrence in the transplant setting. *Am J Transplant*. 2015 Feb;15(2):312-9. doi: 10.1111/ajt.13042. PMID: 25612487.
3. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, Teoh CW, Awan A, Waldron M, Cairns T, O'Kelly P, Dorman AM, Pickering MC, Conlon PJ, Cook HT. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jan;9(1):46-53. doi: 10.2215/CJN.04700513. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24178974; PMCID: PMC3878702.
4. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, Macher MA, Zuber J, Karras A, Provot F, Moulin B, Grünfeld JP, Niaudet P, Lesavre P, Frémeaux-Bacchi V. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):454-64. doi: 10.1038/ki.2012.63. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22456601.
5. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, Damianou L, Patsias C, Zavros M, Maxwell PH, Cook HT, Demosthenous P, Hadjisavvas A, Kyriacou K, Zouvani I, Pierides A, Deltas C. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1436-46. doi: 10.2215/CJN.09541010. Epub 2011 May 12. PMID: 21566112; PMCID: PMC3109942.
6. Orphan Maintenance Assessment Report - Fabhalta (iptacopan) Treatment of C3 glomerulopathy - 28 February 2025 - EMA/OD/0000224423 - Committee for Orphan Medicinal Product - Fabhalta, INN-iptacopan. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/fabhalta-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf
7. Bombback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, Radhakrishnan J, Marasa M, Rosenstiel PE, Herlitz LC, Markowitz GS, D'Agati VD, Appel GB. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int*. 2018 Apr;93(4):977-985. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.022. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29310824.
8. Chauvet S, Hauer JJ, Petitprez F, Rabant M, Martins PV, Baudouin V, Delmas Y, Jourde-Chiche N, Cez A, Ribes D, Cloarec S, Servais A, Zaïdan M, Daugas E, Delahousse M, Wynckel A, Ryckewaert A, Sellier-Leclerc AL, Boyer O, Thervet E, Karras A, Smith RJH, Frémeaux-Bacchi V. Results from a nationwide retrospective cohort measure the impact of C3 and soluble C5b-9 levels on kidney outcomes in C3 glomerulopathy. *Kidney Int*. 2022 Oct;102(4):904-916. doi: 10.1016/j.kint.2022.05.027. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35752323; PMCID: PMC10588728.
9. Lomax-Browne HJ, Medjeral-Thomas NR, Barbour SJ, Gisby J, Han H, Bombback AS, Fervenza FC, Cairns TH, Szydlo R, Tan SJ, Marks SD, Waters AM, Appel GB, D'Agati VD, Sethi S, Nast CC, Bajema I, Alpers CE, Fogo AB, Licht C, Fakhouri F, Cattran DC, Peters JE, Cook HT, Pickering MC. Association of Histologic Parameters with Outcome in C3 Glomerulopathy and Idiopathic Immunoglobulin-Associated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Jul;17(7):994-1007. doi: 10.2215/CJN.16801221. PMID: 35777834; PMCID: PMC9269630.
10. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, Alpers CE, Bajema IM, Bedrosian C, Braun M, Doyle M, Fakhouri F, Fervenza FC, Fogo AB, Frémeaux-Bacchi V, Gale DP, Goicoechea de Jorge E, Griffin G, Harris CL, Holers VM, Johnson S, Lavin PJ, Medjeral-Thomas N, Paul Morgan B, Nast CC, Noel LH, Peters DK, Rodríguez de Córdoba S, Servais A, Sethi S, Song WC, Tamburini P, Thurman JM, Zavros M, Cook HT. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int*. 2013 Dec;84(6):1079-89. doi: 10.1038/ki.2013.377. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24172683; PMCID: PMC3842953.
11. Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B, Grünfeld JP, Lesavre P, Noël LH, Fakhouri F. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet*. 2007 Mar;44(3):193-9. doi: 10.1136/jmg.2006.045328. Epub 2006 Oct 3. PMID: 17018561; PMCID: PMC2598029.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021. PMID: 34556256.
13. Heiderscheid AK, Hauer JJ, Smith RJH. C3 glomerulopathy: Understanding an ultra-rare complement-mediated renal disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022 Sep;190(3):344-357. doi: 10.1002/ajmg.c.31986. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35734939; PMCID: PMC9613507.



14. Caravaca-Fontán F, Cavero T, Díaz-Encarnación M, Cabello V, Ariceta G, Quintana LF, Marco H, Barros X, Ramos N, Rodríguez-Mendiola N, Cruz S, Fernández-Juárez G, Rodríguez A, Pérez de José A, Rabasco C, Rodado R, Fernández L, Pérez-Gómez V, Ávila A, Bravo L, Espinosa N, Allende N, Sanchez de la Nieta MD, Rodríguez E, Rivas B, Melgosa M, Huerta A, Miquel R, Mon C, Fraga G, de Lorenzo A, Draibe J, González F, Shabaka A, López-Rubio ME, Fenollosa MÁ, Martín-Penagos L, Da Silva I, Titos JA, Rodríguez de Córdoba S, Goicoechea de Jorge E, Praga M; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Clinical Profiles and Patterns of Kidney Disease Progression in C3 Glomerulopathy. *Kidney360*. 2023 May 1;4(5):659-672. doi: 10.34067/KID.000000000000115. Epub 2023 Mar 30. PMID: 36996481; PMCID: PMC10278771.
15. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, Fervenza FC, Nasr SH, Gandhi MJ, Smith RJ, Sethi S. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2014 May;25(5):1110-7. doi: 10.1681/ASN.2013070715. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24357668; PMCID: PMC4005307.
16. Regunathan-Shenk R, Avasare RS, Ahn W, Canetta PA, Cohen DJ, Appel GB, Bombback AS. Kidney Transplantation in C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis*. 2019 Mar;73(3):316-323. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.09.002. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30413277.
17. Schena FP, Esposito P, Rossini M. A Narrative Review on C3 Glomerulopathy: A Rare Renal Disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21(2):525. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Int+J+Mol+Sci+2020%3B+21%282%29%3A525>
18. Master Sankar Raj V, Gordillo R, Chand DH. Overview of C3 glomerulopathy. *Front Pediatr* 2016; 4:45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Front+Pediatr+2016%3B+4%3A45>
19. Martínez-Barricarte R, Heurich M, Valdes-Cañedo F, et al. Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest* 2010; 120(10):3702-3712. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Invest+2010%3B+120%2810%29%3A3702%2C%3A3712>
20. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012; 82(4):454-464. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2012%3B+82%284%29%3A454%2C%3A464>
21. Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, et al. Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:862-864. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2015%3B+30%3A862-864>
22. Chauvet S, Roumenina LT, Bruneau S, et al. A Familial C3GN Secondary to Defective C3 Regulation by Complement Receptor 1 and Complement Factor H. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:1665-1677. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2016%3B+27%3A1665-1677>
23. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91:539-551. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2017%3B+91%3A539-551>
24. Corvillo F, Okrój M, Nozal P, et al. Nephritic factors: an overview of classification, diagnostic tools and clinical associations. *Front Immunol*. 2019; 10: 886. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B+10%3A+886>
25. Donadelli R, Pulieri P, Piras R, et al. Unraveling the molecular mechanisms underlying complement dysregulation by nephritic factors in C3G and ICMPGN. *Front Immunol*. 2018; 9: 2329. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B+9%3A+2329>
26. Caravaca-Fontán F, Trujillo H, Alonso M, Díaz-Encarnación M, Cabello V, Ariceta G, Quintana LF, Marco H, Barros X, Ramos N, Rodríguez-Mendiola N, Cruz S, Fernández-Juárez G, Rodríguez E, de la Cerda F, Pérez de José A, López I, Fernández L, Pérez Gómez V, Ávila A, Bravo L, Lumbreras J, Allende N, Sanchez de la Nieta MD, Olea T, Melgosa M, Huerta A, Miquel R, Mon C, Fraga G, de Lorenzo A, Draibe J, González F, Shabaka A, Illescas ML, Calvo C, Oviedo V, Da Silva I, Goicoechea de Jorge E, Caravaca F, Praga M; C3G Study Group of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Validation of a Histologic Scoring Index for C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 2021 May;77(5):684-695.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.011. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33359150.
27. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, Piras R, Valoti E, Mele C, Bresin E, Gamba S, Alberti M, Breno M, Perna A, Bettoni S, Sabadini E, Murer L, Vivarelli M, Noris M, Remuzzi G; Registry of Membranoproliferative Glomerulonephritis/C3 Glomerulopathy; Nastasi. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Jan;29(1):283-294. doi: 10.1681/ASN.2017030258. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29030465; PMCID: PMC5748907.
28. Wong EKS, Marchbank KJ, Lomax-Browne H, Pappworth IY, Denton H, Cooke K, Ward S, McLoughlin AC, Richardson G, Wilson V, Harris CL, Morgan BP, Hakobyan S, McAlinden P, Gale DP, Maxwell H, Christian M, Malcomson R, Goodship THJ, Marks SD, Pickering MC, Kavanagh D, Cook HT, Johnson SA; MPGN/DDD/C3 Glomerulopathy Rare Disease Group and National Study of MPGN/DDD/C3 Glomerulopathy Investigators. C3 Glomerulopathy and Related Disorders in Children: Etiology-Phenotype Correlation and

Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Nov;16(11):1639-1651. doi: 10.2215/CJN.00320121. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34551983; PMCID: PMC8729419.

29. Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L, Cavero T, Cabello V, Ariceta G, Quintana LF, Marco H, Barros X, Ramos N, Rodríguez-Mendiola N, Cruz S, Fernández-Juárez G, Rodríguez A, Pérez de José A, Rabasco C, Rodado R, Fernández L, Pérez Gómez V, Ávila AI, Bravo L, Lumbrellas J, Allende N, Sanchez de la Nieta MD, Rodríguez E, Olea T, Melgosa M, Huerta A, Miquel R, Mon C, Fraga G, de Lorenzo A, Draibe J, Cano-Megías M, González F, Shabaka A, López-Rubio ME, Fenollosa MÁ, Martín-Penagos L, Da Silva I, Alonso Titos J, Rodríguez de Córdoba S, Goicoechea de Jorge E, Praga M; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases GLOSEN. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep 7;15(9):1287-1298. doi: 10.2215/CJN.15241219. Epub 2020 Aug 19. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec 7;15(12):1817. doi: 10.2215/CJN.16691020. PMID: 32816888; PMCID: PMC7480558.
30. Rabasco C, Cavero T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, Cabello V, Fernández-Juarez G, González F, Ávila A, Baltar JM, Díaz M, Alegre R, Elías S, Antón M, Frutos MA, Pobes A, Blasco M, Martín F, Bernis C, Macías M, Barroso S, de Lorenzo A, Ariceta G, López-Mendoza M, Rivas B, López-Revuelta K, Campistol JM, Mendizábal S, de Córdoba SR, Praga M; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2015 Nov;88(5):1153-60. doi: 10.1038/ki.2015.227. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26221755.
31. Avasare RS, Canetta PA, Bombback AS, Marasa M, Caliskan Y, Ozluk Y, Li Y, Gharavi AG, Appel GB. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Mar 7;13(3):406-413. doi: 10.2215/CJN.09080817. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29326307; PMCID: PMC5967675.
32. Welte T, Arnold F, Kappes J, Seidl M, Häffner K, Bergmann C, Walz G, Neumann-Haefelin E. Treating C3 glomerulopathy with eculizumab. *BMC Nephrol*. 2018 Jan 12;19(1):7. doi: 10.1186/s12882-017-0802-4. PMID: 29329521; PMCID: PMC5767001.
33. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, Daugas E, Decramer S, Tricot L, Cailliez M, Dubot P, Servais A, Mourey-Epron C, Pourcine F, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jul;72(1):84-92. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.019. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29429752.
34. Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, Bourdon F, Gnemmi V, Colombat M, Goujon JM, Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 2015 Mar;65(3):484-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.09.025. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25530108.
35. Bartoli G, Dello Strologo A, Grandaliano G, Pesce F. Updates on C3 Glomerulopathy in Kidney Transplantation: Pathogenesis and Treatment Options. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 13;25(12):6508. doi: 10.3390/ijms25126508. PMID: 38928213; PMCID: PMC11204074.
36. Golshayan D, Schwotzer N, Fakhouri F, Zuber J. Targeting the Complement Pathway in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2023 Nov 1;34(11):1776-1792. doi: 10.1681/ASN.000000000000192. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37439664; PMCID: PMC10631604.
37. Ficha Técnica de iptacopán (Fabhalta®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information-tracked-changes/fabhalta-epar-product-information-tracked-changes_es.docx
38. Fabhalta-H-C-005764-II-0001: EPAR – Assessment Report – Variation. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/fabhalta-h-c-005764-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf
39. Kavanagh D, Bombback AS, Vivarelli M, Nester CM, Remuzzi G, Zhao MH, Wong EKS, Wang Y, Krishnan I, Schuhmann I, Trapani AJ, Webb NJA, Meier M, Israni RK, Smith RJH; APPEAR-C3G investigators. Oral iptacopan therapy in patients with C3 glomerulopathy: a randomised, double-blind, parallel group, multicentre, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2025 Oct 11;406(10512):1587-1598. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01148-1. Epub 2025 Sep 25. PMID: 41016405.
40. Montan I, Löwe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Health*. 2018 Nov;21(11):1313-1321. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.013. Epub 2018 May 16. PMID: 30442279.
41. Wong E, Nester C, Cavero T, Karras A, Le Quintrec M, Lightstone L, Eisenberger U, Soler MJ, Kavanagh D, Daina E, Praga M, Medjeral-Thomas NR, Gäckler A, García-Carro C, Biondani A, Chaperon F, Kulmatycki K, Milojevic J, Webb NJA, Nidamarthy PK, Junge G, Remuzzi G. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep*. 2023 Sep 22;8(12):2754-2764. doi: 10.1016/j.ekir.2023.09.017. PMID: 38106570; PMCID: PMC10719607.
42. EMA/CHMP/500825/2016 – Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency- 15/09/2016. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-developmentslow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf
43. Nester C, Decker DA, Meier M, Aslam S, Bombback AS, Caravaca-Fontán F, Cook TH, Feldman DL, Frémeaux-Bacchi V, Gale DP, Gooch A, Johnson S, Licht C, Mathur M, Pickering MC, Praga M, Remuzzi G, Selvarajah V, Smith RJ, Tabriziani H, van de Kar N, Wang



- Y, Wong E, Mistry K, Lim M, Portillo C, Balogun S, Trachtman H, Thompson A. Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024 Sep 1;19(9):1201-1208. doi: 10.2215/CJN.000000000000505. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38829708; PMCID: PMC11390019.
44. Bombback AS. Eculizumab in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(3-4):270-6. doi: 10.1159/000368592. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25402185.
45. Salvadori M, Bertoni E. Complement related kidney diseases: Recurrence after transplantation. *World J Transplant*. 2016 Dec 24;6(4):632-645. doi: 10.5500/wjt.v6.i4.632. PMID: 28058212; PMCID: PMC5175220.
46. Ficha técnica de Micofenolato de mofetilo comprimidos recubiertos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/80224/FT_80224.pdf
47. Ficha técnica de Cellcept cápsulas duras (micofenolato de mofetilo). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96005001/FT_96005001.html
48. Ficha técnica de Cellcept polvo para suspensión oral (micofenolato de mofetilo). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96005006/FT_96005006.html
49. Ficha técnica de Cellcept polvo para concentrado para solución para perfusión (micofenolato de mofetilo). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96005005/FT_96005005.html
50. Ficha Técnica (FT) de eculizumab (Soliris®). Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2016/20160919135986/anx_135986_es.pdf.
51. Ficha Técnica Enalapril en español. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63355/FT_63355.html
52. Ficha Técnica Losartán en español. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64971/FT_64971.html
53. Ficha Técnica Lisinopril en español. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64562/FT_64562.html
54. Ficha Técnica Valsartán en español. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64473/FT_64473.html
55. Caravaca-Fontán F, Stevens K, Padrón M, Huerta A, Montomoli M, Villa J, González F, Vega C, López Mendoza M, Fernández L, Shabaka A, Rodríguez-Moreno A, Martín-Gómez A, Labrador PJ, Molina Andújar A, Prados Soler MC, Martín-Penagos L, Yerovi E, Medina Zahonero L, De La Flor JC, Mon C, Ibernón M, Rodríguez Gómez A, Miquel R, Sierra M, Mascarós V, Luzardo L, Papatotiriou M, Arroyo D, Verdalles Ú, Martínez-Miguel P, Ramírez-Guerrero G, Pampa-Saico S, Moral Berrio E, Canga JLP, Tarragón B, Fraile Gómez P, Regidor D, Relea J, Xipell M, Andrades Gómez C, Navarro M, Álvarez Á, Rivas B, Quintana LF, Gutiérrez E, Pérez-Valdivia MÁ, Odler B, Kronbichler A, Geddes C, Anders HJ, Floege J, Fernández-Juárez G, Praga M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in primary and secondary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Jan 31;39(2):328-340. doi: 10.1093/ndt/gfad175. PMID: 37550217.
56. Neuen BL, Fletcher RA, Anker SD, et al. SGLT2 Inhibitors and Kidney Outcomes by Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Meta-Analysis. *JAMA*. Published online November 07, 2025.
57. Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación M, Cabello V, Ariceta G, Quintana LF, Marco H, Barros X, Ramos N, Rodríguez-Mendiola N, Cruz S, Fernández-Juárez G, Rodríguez A, Pérez de José A, Rabasco C, Rodado R, Fernández L, Pérez Gómez V, Ávila A, Bravo L, Espinosa N, Allende N, Sanchez de la Nieta MD, Rodríguez E, Olea T, Melgosa M, Huerta A, Miquel R, Mon C, Fraga G, de Lorenzo A, Draibe J, Cano-Megías M, González F, Shabaka A, López-Rubio ME, Fenollosa MÁ, Martín-Penagos L, Da Silva I, Alonso Títos J, Rodríguez de Córdoba S, Goicoechea de Jorge E, Praga M. Longitudinal change in proteinuria and kidney outcomes in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Jun 23;37(7):1270-1280. doi: 10.1093/ndt/gfab075. PMID: 33779754.
58. Nanchen G, Marasà M, Breno M, Martinatto C, Rigoldi M, Noris M, Bresin E, Gamba S, Bottanelli L, Imanifard Z, Piras R, Donadelli R, Trillini M, Emma F, Vivarelli M, Antonucci L, Carrara C, Ruggerenti P, La Manna G, Comai G, Vidal E, Silecchia V, Pasini A, Ranghino A, Cingolani A, Donati G, Giovannella S, Biancone L, Valenza L, Verrina E, Angeletti A, Brunori G, Sottini L, Giordano M, Torres DD, Alberici F, Mescia F, Maggiore U, Gentile M, Benigni A, Remuzzi G, Daina E; Italian Registry of MPGN. Natural History and Clinical Associations with Long-Term Outcomes in Primary C3 Glomerulopathy and Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2025 Dec 23. doi: 10.2215/CJN.0000000953. Epub ahead of print. PMID: 41433110.

