

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Iptacopan (Fabhalta®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ablauf der Komplementkaskade und Wirkweise von Iptacopan.....	8
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i>
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C	<i>Complement factor</i> , dt.: Komplementfaktor
C3G	Komplement-3-Glomerulopathie
C3GN	C3-Glomerulonephritis
C3NeF	C3-Nephritisfaktor
DDD	<i>Dense Deposit Disease</i>
MAC	<i>Membrane Attack Complex</i> , dt.: Membranangriffskomplex
MMF	Mycophenolatmofetil
P	Properdin
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Renin-Angiotensin-System
UPCR	<i>Urine Protein Creatinine Ratio</i> , dt.: Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnis

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Iptacopan
Handelsname:	Fabhalta
ATC-Code:	L04AJ08

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19176405	EU/1/24/1802/001	200 mg	28 Stück ^a
19176380	EU/1/24/1802/002	200 mg	56 Stück
19176397	EU/1/24/1802/003	200 mg	3 x 56 Stück
^a Musterpackung			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Iptacopan (Fabhalta®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist [1].

Die C3G ist eine seltene chronisch entzündliche Nierenerkrankung mit einem medianen Diagnosealter von 23 Jahren [2-4]. Die Patienten leiden an typischen Symptomen wie Ödemen, Proteinurie (Eiweiß im Urin), Hämaturie (rote Blutkörperchen im Urin) und Bluthochdruck [3, 5]. Im weiteren Verlauf kommt es häufig zum Fortschreiten der Erkrankung, was bei bis zu 50 % der Erwachsenen innerhalb von zehn Jahren nach Erstdiagnose in einem Nierenversagen resultiert [3, 6]. In der Folge benötigen die Patienten eine Erhaltungsdialyse oder Nierentransplantation. Besonders problematisch ist, dass selbst nach einer Transplantation ein erhebliches Risiko für ein Wiederauftreten der C3G besteht, was bei ungefähr der Hälfte der Patienten zu einem Verlust des Transplantats führt [7-9].

Für die Diagnosestellung der C3G ist eine Nierenbiopsie erforderlich, anhand derer mittels Immunfluoreszenzmikroskopie eine dominante Färbung für das namensgebende Protein, Komplementfaktor C3, in den Glomeruli nachgewiesen werden muss [3, 6]. Weitere elektronenmikroskopische Untersuchungen ermöglichen, basierend auf der Lokalisation der C3-Ablagerungen, eine Unterteilung der C3G in Dense Deposit Disease (DDD) und C3-Glomerulonephritis (C3GN) [2, 3, 6].

Ursächlich für die Entstehung der C3G ist eine Dysregulation des alternativen Weges des Komplementsystems [4, 6, 10].

Das Komplementsystem

Das Komplementsystem ist Teil der nichtzellulären angeborenen Immunantwort und dient in erster Linie der Abwehr von Krankheitserregern, aber auch der Beseitigung beschädigter Wirtszellen [5, 11-13]. Das Komplementsystem besteht aus mehr als 50 verschiedenen Komplementfaktoren und ist gekennzeichnet durch eine kaskadenförmige Aktivierung

inaktiver Enzymvorstufen, sogenannter Zymogene [6, 14, 15]. Diese inaktiven Komplementfaktoren werden als Folge eines Auslösers proteolytisch gespalten und dadurch in ihre aktive enzymatische Form überführt. Die so entstandenen aktiven Proteasen spalten ihrerseits weitere Zymogene der Komplementkaskade und aktivieren diese [15] (Abbildung 1).

Die Komplementkaskade kann über drei verschiedene Wege ausgelöst werden: klassischer Weg, Lektinweg und alternativer Weg [13, 15]. Unabhängig vom Auslöser stehen im Zentrum des Komplementsystems das lösliche Protein C3, die C3-Konvertase sowie die generierten Spaltprodukte, das Opsonin C3b und das Anaphylatoxin C3a (Abbildung 1), die nachstehend beschriebene Effektorfunktionen bedingen [12, 16, 17].

Das Komplementsystem umfasst insgesamt drei verschiedene Effektorfunktionen. Dazu zählt zum einen die durch das Spaltprodukt C3b vermittelte Markierung von Krankheitserregern (Opsonisierung), die die Phagozytose von Pathogenen durch Immunzellen erleichtert [16, 18]. Eine weitere Effektorfunktion wird durch die Spaltprodukte C3a, C4a und C5a ausgelöst. Diese sogenannten Anaphylatoxine führen einerseits zu einer Degranulation von Mastzellen und folglich zur Freisetzung von Histamin, was die Gefäßpermeabilität beeinflusst. Des Weiteren dienen sie auch der Anlockung weiterer Immunzellen. Anaphylatoxine sind somit entzündungsfördernd [12, 19]. Als letzte Effektorfunktion ist die Komplement-vermittelte Zytolyse von Pathogenen durch Ausbildung eines Membranangriffkomplexes (MAC), einer Pore in der Zellmembran der Krankheitserreger, zu nennen [20, 21].

Ursächlich für die Entstehung der C3G ist eine Dysregulation des **alternativen Weges** des Komplementsystems, weshalb im Folgenden der Fokus auf der Beschreibung dieses Weges der Komplementaktivierung liegt.

Im Gegensatz zum klassischen Weg und dem Lektinweg, deren Aktivierung durch Immunkomplexe bzw. Kohlenhydrate auf Oberflächen von Pathogenen ausgelöst wird, ist der alternative Signalweg kontinuierlich auf einem niedrigen Level aktiv [13, 14]. Der alternative Weg wird durch eine **spontane Hydrolyse** der Thioesterbindung des im Plasma gelösten Faktors C3 eingeleitet, wodurch aktiviertes $C3(H_2O)$ entsteht [5, 6]. In einem ersten Schritt kommt es zur Bildung der **löslichen C3-Konvertase** des alternativen Weges. Hierfür binden die Faktoren B und D an das spontan entstandene $C3(H_2O)$ [5]. Die Serinproteaseaktivität von Faktor D führt zur Spaltung von Faktor B in Ba und Bb [5, 22]. Das Spaltprodukt Bb, das ebenfalls eine Serinprotease darstellt, verbleibt an $C3(H_2O)$ und bildet die lösliche C3-Konvertase des alternativen Weges: $C3(H_2O)Bb$ [5, 23, 24]. Diese spaltet C3 in C3a und C3b (Abbildung 1). In einem zweiten Schritt kommt es zur Bildung der **membranegebundenen C3-Konvertase**: Ein großer Teil des durch die lösliche C3-Konvertase gebildeten C3b wird zwar durch Hydrolyse inaktiviert, aber ein Teil bindet über seine reaktive Thioestergruppe kovalent an die Oberfläche von Wirtszellen oder Krankheitserregern [5, 24]. Kovalent gebundenes C3b kann Faktor B binden, der wiederum durch Faktor D gespalten wird [6, 14, 22]. Dies führt zur Bildung der membranegebundenen C3-Konvertase des alternativen Weges, $C3bBb$ [25]. Diese wird durch den Faktor P (Properdin) stabilisiert und kann über weitere Spaltung von C3 eine Amplifikationsschleife auslösen (Abbildung 1) [6, 12, 13]. Durch Bindung von C3b an die membranegebundene C3-Konvertase kommt es im weiteren Verlauf

zur Bildung der **C5-Konvertase** C3bBbC3b, die C5 durch die Serinproteaseaktivität von Bb in C5a und C5b spaltet [6, 14]. Das Spaltprodukt C5b bindet kovalent auf der Zelloberfläche und leitet die Zusammenlagerung des **Membranangriffskomplexes** ein [6, 13]. Über Bindung der Faktoren C6, C7, C8 und 18 C9-Molekülen kommt es zur Ausbildung der Pore und Zelllyse (Abbildung 1) [6, 11].

Unter physiologischen Bedingungen führen regulatorische Proteine der löslichen Phase oder membrangebundene Regulatoren der Komplementaktivität dazu, dass keine aktiven C3- und C5-Konvertasen auf körpereigenen Zellen gebildet werden bzw. diese nicht stabil sind [5, 6].

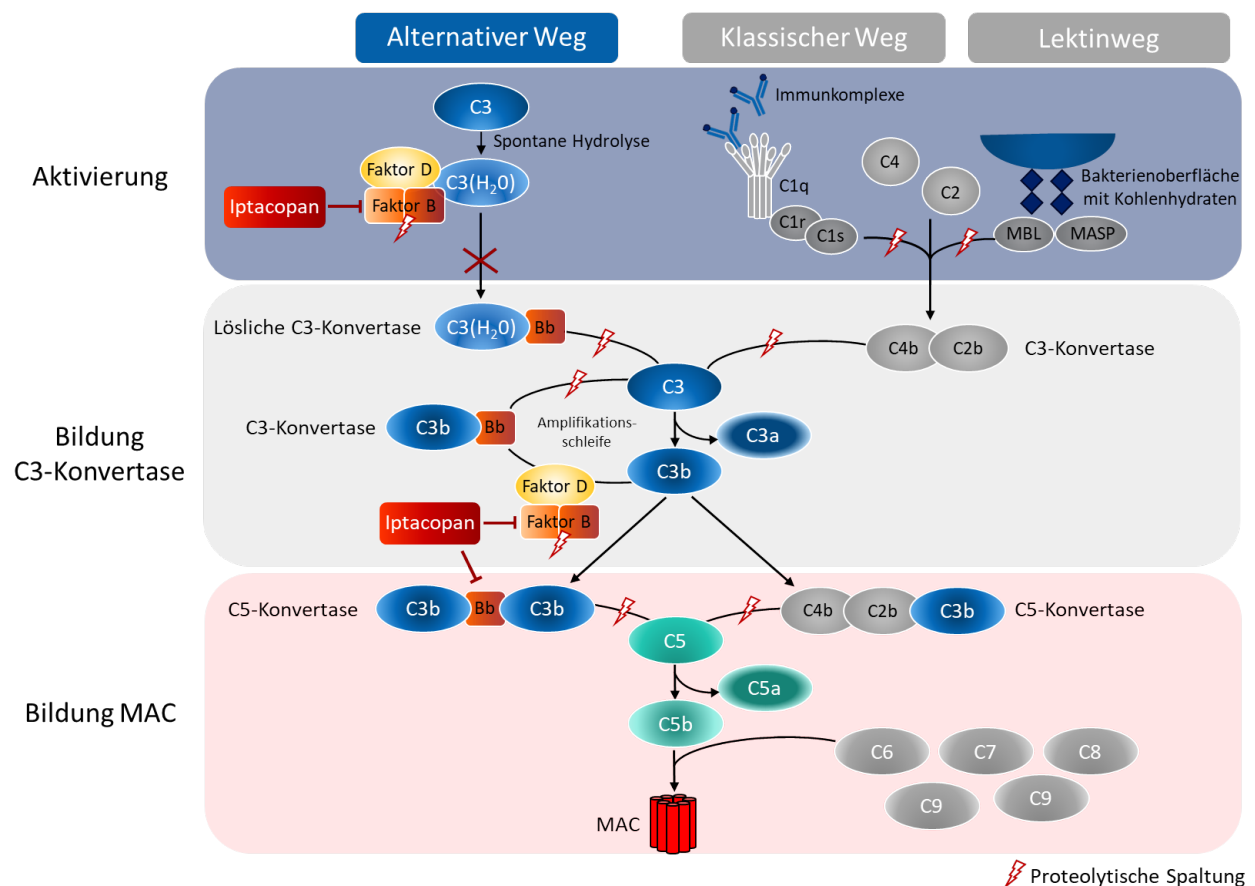


Abbildung 1: Ablauf der Komplementkaskade und Wirkweise von Iptacopan

Abbildung modifiziert nach [26, 27].

Pathophysiologie der C3G und Therapieoptionen

Ursächlich für die Entstehung der C3G ist eine Dysregulation des alternativen Weges. Diese Dysregulation kann zum einen durch genetische Varianten und Mutationen in Komplement-Genen verursacht werden [5, 6, 10]. Häufiger sind jedoch Autoantikörper Auslöser für die C3G. Diese sind gegen Konvertasen des Komplementsystems oder spezifische Komplementproteine gerichtet [5, 6, 10]. Von besonderer Bedeutung sind die C3-Nephritisfaktoren (C3NeF), Autoantikörper, die die C3-Konvertase C3bBb des alternativen

Weges des Komplementsystems stabilisieren [6, 10, 25]. Unter physiologischen Bedingungen wird die C3-Konvertase auf Wirtszellen schnell inaktiviert [17]. Durch Bindung von C3NeF wird die C3-Konvertase stabilisiert, was zu einer kontinuierlichen Aktivierung des alternativen Signalwegs im Plasma führt [17, 28]. Die Folgen sind ein erhöhter Umsatz von C3, Ablagerungen des Spaltprodukts C3b in Glomeruli und die Freisetzung der Anaphylatoxine C3a und C5a [6, 28, 29]. Dies resultiert in Entzündungsreaktionen, Schädigungen der Glomeruli, Zellproliferation sowie der glomerulären Verdickung der Basalmembran [3, 28].

Bisher gibt es keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen, weshalb die Behandlung der C3G symptomatisch erfolgt. Zur Behandlung der Proteinurie sowie zur Kontrolle des Blutdrucks werden Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) eingesetzt. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer C3G sollten mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Glukokortikoiden behandelt werden. Falls die Symptome refraktär gegenüber der immunsuppressiven Therapie sind, kann ein Off-Label-Einsatz von Eculizumab, einem Inhibitor der C5-Konvertase des alternativen Weges, in Betracht gezogen werden [5, 7, 27, 30, 31]. In späteren Krankheitsstadien kann eine Dialyse oder Nierentransplantation notwendig sein [4, 5].

Iptacopan

Iptacopan ist ein proximaler Komplementinhibitor, der an Faktor B bindet und dadurch selektiv den alternativen Weg des Komplementsystems hemmt (Abbildung 1) [1, 9, 22, 32, 33]. Die Hemmung von Faktor B verhindert initial die Aktivierung der C3-Konvertase und dadurch die Spaltung von C3 in das Anaphylatoxin C3a und das Opsonin C3b [1, 9, 22, 32]. Des Weiteren inhibiert Iptacopan auch die Faktor B-abhängige Amplifikationsschleife des Komplementsystems, ohne dabei die direkte Aktivierung des klassischen Wegs und Lektinwegs zu beeinträchtigen (Abbildung 1) [9, 32]. Durch die selektive Hemmung von Faktor B wird auch die nachgeschaltete Bildung der C5-Konvertase inhibiert, wodurch die Spaltung von C5 in das Anaphylatoxin C5a und das C5b-Fragment blockiert wird [1, 9, 22, 32]. Letztlich wird dadurch die MAC-vermittelte Lyse des alternativen Wegs verhindert (Abbildung 1) [9, 22].

Die selektive Beeinflussung des alternativen Komplementwegs durch Iptacopan stellt eine zielgerichtete Therapieoption bei der Behandlung der C3G dar. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan zur Behandlung der C3G konnte im Rahmen einer offenen nicht-randomisierten Phase-II-Studie gezeigt werden [32]. Die 12-wöchige Behandlung mit Iptacopan führte zu einer Verringerung der Proteinurie um 45 % (gemessen anhand des Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnisses (UPCR) im 24-Stunden-Sammelurin) sowie einer Normalisierung der C3-Werte und wies dabei ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf [32]. Zusätzlich konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan in der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie APPEAR-C3G demonstriert werden. Die 6-monatige doppelblinde Behandlung mit Iptacopan führte zu einer Verringerung der Proteinurie um 35,1 % (gemessen anhand des UPCR im 24-Stunden-Sammelurin) und einer Verbesserung der Nierenfunktion (erhoben anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate). Es traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Iptacopan (Fabhalta®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).	ja	31.03.2025	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Iptacopan und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission entnommen [1, 34].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
FABHALTA wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.	17.05.2024

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Iptacopan und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission entnommen [1, 34].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben und Informationen zum Zulassungsstatus von Iptacopan wurden der Fachinformation sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission entnommen [1, 34]. Die für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Iptacopan verwendete Literatur wurde mittels einer nicht systematischen Recherche in der Datenbank Medline (über PubMed) und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation für FABHALTA® 200 mg Hartkapseln (Stand 03/2025). 2025.
2. D'Agati VD, Bomback AS. In Search of C3G Tissue Biomarkers. *Kidney Int Rep.* 2019;4(10):1359-1361. Epub 2019/11/09.
3. Michels M, van de Kar N, van Kraaij SAW, Sarlea SA, Gracchi V, Engels F, et al. Different Aspects of Classical Pathway Overactivation in Patients With C3 Glomerulopathy and Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Front Immunol.* 2021;12:715704. Epub 2021/08/31.

4. Martín B, Smith RJH. C3 Glomerulopathy. 2007 Jul 20 [Updated 2018 Apr 5]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.
5. Heiderscheidt AK, Hauer JJ, Smith RJH. C3 glomerulopathy: Understanding an ultra-rare complement-mediated renal disease. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2022;190(3):344-357.
6. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. Nat Rev Nephrol. 2019;15(3):129-143. Epub 2019/01/30.
7. Windpessl M, Odler B, Bajema IM, Geetha D, Saemann M, Lee JM, et al. Glomerular Diseases Across Lifespan: Key Differences in Diagnostic and Therapeutic Approaches. Semin Nephrol. 2023;43(4):151435. Epub 2023/11/10.
8. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017;91(3):539-551. Epub 2016/12/19.
9. Bomback AS, Kavanagh D, Vivarelli M, Meier M, Wang Y, Webb NJA, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition With Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy-Study Design of the APPEAR-C3G Trial. Kidney Int Rep. 2022;7(10):2150-2159. Epub 2022/10/12.
10. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, 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. Epub 2012/03/30.
11. Heesterbeek DAC, Angelier ML, Harrison RA, Rooijackers SHM. Complement and Bacterial Infections: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Applications. J Innate Immun. 2018;10(5-6):455-464. Epub 2018/08/28.
12. Koscielska-Kasprzak K, Bartoszek D, Myszkowski M, Zabinska M, Klinger M. The complement cascade and renal disease. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2014;62(1):47-57. Epub 2013/09/14.
13. Pouw RB, Ricklin D. Tipping the balance: intricate roles of the complement system in disease and therapy. Semin Immunopathol. 2021;43(6):757-771. Epub 2021/10/27.
14. Ahmad SB, Bomback AS. C3 Glomerulopathy: Pathogenesis and Treatment. Adv Chronic Kidney Dis. 2020;27(2):104-110. Epub 2020/06/20.
15. Dobo J, Kocsis A, Dani R, Gal P. Proprotein Convertases and the Complement System. Front Immunol. 2022;13:958121. Epub 2022/07/26.
16. Ricklin D, Reis ES, Mastellos DC, Gros P, Lambris JD. Complement component C3 - The "Swiss Army Knife" of innate immunity and host defense. Immunol Rev. 2016;274(1):33-58. Epub 2016/10/27.
17. Zarantonello A, Revel M, Grunewald A, Roumenina LT. C3-dependent effector functions of complement. Immunol Rev. 2023;313(1):120-138. Epub 2022/10/23.
18. Boero E, Gorham RD, Jr., Francis EA, Brand J, Teng LH, Doorduijn DJ, et al. Purified complement C3b triggers phagocytosis and activation of human neutrophils via complement receptor 1. Sci Rep. 2023;13(1):274. Epub 2023/01/08.
19. Wetsel RA, Kildsgaard J, Haviland DL. Complement Anaphylatoxins (C3a, C4a, C5a) and Their Receptors (C3aR, C5aR/CD88) as Therapeutic Targets in Inflammation. In:

- Lambris JD, Holers VM, Hrsg. Therapeutic Interventions in the Complement System. Totowa, NJ: Humana Press; 2000. p. 113-153.
20. Bayly-Jones C, Bubeck D, Dunstone MA. The mystery behind membrane insertion: a review of the complement membrane attack complex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372(1726). Epub 2017/06/21.
 21. Xie CB, Jane-Wit D, Pober JS. Complement Membrane Attack Complex: New Roles, Mechanisms of Action, and Therapeutic Targets. *Am J Pathol.* 2020;190(6):1138-1150. Epub 2020/03/21.
 22. Schubart A, Flohr S, Junt T, Eder J. Low-molecular weight inhibitors of the alternative complement pathway. *Immunol Rev.* 2023;313(1):339-357. Epub 2022/10/12.
 23. Bexborn F, Andersson PO, Chen H, Nilsson B, Ekdahl KN. The tick-over theory revisited: formation and regulation of the soluble alternative complement C3 convertase (C3(H₂O)Bb). *Mol Immunol.* 2008;45(8):2370-2379. Epub 2007/12/22.
 24. Turner NA, Moake JL. Heat-inactivated Factor B inhibits alternative pathway fluid-phase activation and convertase formation on endothelial cell-secreted ultra-large von Willebrand factor strings. *Sci Rep.* 2023;13(1):5764. Epub 2023/04/09.
 25. Ponticelli C, Calatroni M, Moroni G. C3 glomerulopathies: dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1289812. Epub 2023/12/11.
 26. Rizk DV, Rovin BH, Zhang H, Kashihara N, Maes B, Trimarchi H, et al. Targeting the Alternative Complement Pathway With Iptacopan to Treat IgA Nephropathy: Design and Rationale of the APPLAUSE-IgAN Study. *Kidney Int Rep.* 2023;8(5):968-979. Epub 2023/05/14.
 27. Tarragon Estebanez B, Bomback AS. C3 Glomerulopathy: Novel Treatment Paradigms. *Kidney Int Rep.* 2024;9(3):569-579. Epub 2024/03/14.
 28. Zhao F, Afonso S, Lindner S, Hartmann A, Loschmann I, Nilsson B, et al. C3-Glomerulopathy Autoantibodies Mediate Distinct Effects on Complement C3- and C5-Convertases. *Front Immunol.* 2019;10:1030. Epub 2019/06/20.
 29. Hanna RM, Hou J, Hasnain H, Arman F, Selamet U, Wilson J, et al. Diverse Clinical Presentations of C3 Dominant Glomerulonephritis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:293. Epub 2020/07/23.
 30. Daina E, Cortinovis M, Remuzzi G. Kidney diseases. *Immunol Rev.* 2023;313(1):239-261. Epub 2022/11/13.
 31. 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. Epub 2021/09/25.
 32. Wong E, Nester C, Cavero T, Karras A, Le Quintrec M, Lightstone L, et al. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2023;8(12):2754-2764. Epub 2023/12/18.
 33. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, Sellner H, Ehara T, Adams CM, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(16):7926-7931. Epub 2019/03/31.
 34. European Commission. Commission Implementing Decision of 31.3.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2024) 3465(final) for “FABHALTA - iptacopan”, an orphan medicinal product for human use. 2025 [Zuletzt aktualisiert 03.04.2025; abgerufen am 09.04.2025]; Abrufbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1802.htm>.