

**Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025**

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

*Pegcetacoplan (Aspaveli®)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.02.2026

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	19
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	20

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	18
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	19

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1 Pathobiologisch begründete Klassifikation von membranproliferativen Läsionen.....	9
Abbildung 2-2: Schematischer Verlauf des Komplementsystems.....	11
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Pegcetacoplan auf das Komplementsystem .....	15
Abbildung 2-4: Struktur von Pegcetacoplan .....	15

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
%	Prozent
§	Paragraf
®	<i>Registered</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
C	Komplementprotein ( <i>Complement Component</i> )
C3G	C3-Glomerulopathie
C3GN	C3-Glomerulonephritis
C3NeF	C3 Nephritisfaktor ( <i>C3 Nephritic Factor</i> )
ca.	Circa
DDD	<i>Dense Deposit Disease</i>
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ( <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
et al.	Und andere (Et alii)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
GBM	Glomeruläre Basalmembran
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
IC-MPGN	Immunkomplexvermittelte membranproliferative Glomerulonephritis
Ig	Immunglobulin
IgG	Immunglobulin G

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MAC	Membranangriffskomplex ( <i>Membrane Attack Complex</i> )
MPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis
PEG	Polyethylenglykol
pIC-MPGN	Primäre immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PZN	Pharmazentralnummer
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Renin-Angiotensin-System
u. a.	Unter anderem
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
z. B.	Zum Beispiel

## 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 (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Pegcetacoplan</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Aspaveli®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AJ03</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

<b>PZN</b>	<b>Zulassungsnummer</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>
17857360	EU/1/21/1595/001	1.080 mg	1 Durchstechflasche <sup>a</sup>
17857377	EU/1/21/1595/002	1.080 mg	8 Durchstechflaschen <sup>a</sup>
a: 1 Durchstechflasche enthält 20 ml Injektionslösung in einer Konzentration von 54 mg Pegcetacoplan pro ml.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 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.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Pegcetacoplan ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G) oder primärer immunkomplex-vermittelter membranproliferativer Glomerulonephritis (pIC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert [1].

### **Pathophysiologie der C3G und IC-MPGN**

Die C3G und die IC-MPGN sind komplexe Nierenkrankheiten im Ultra-Orphan-Bereich, die auf eine Dysregulation des Komplementsystems zurückzuführen sind. Sie gehören gemeinsam zu den membranproliferativen Glomerulonephritiden (MPGN). Beide Indikationen weisen ein ähnliches Krankheitsbild auf, sind allerdings unterschiedliche Erkrankungen, für deren Diagnose und Differenzierung eine Immunfluoreszenz- oder Immunhistochemie-Analyse in der Nierenbiopsie notwendig ist. Bei C3G zeigt eine Nierenbiopsie Ablagerungen des Komplementproteins (*Complement Component, C*)<sub>3</sub> an den Filtrationsmembranen in den Glomeruli, während IC-MPGN durch gleichzeitig vorliegende Ablagerungen von Immunglobulinen (Ig) bzw. Immunkomplexen charakterisiert ist [2–5]. Elektronenmikroskopische Befunde können, basierend auf dem ultrastrukturellen Erscheinungsbild von elektrondichten Ablagerungen die beiden Subtypen der C3G, die *Dense Deposit Disease* (DDD) und die C3-Glomerulonephritis (C3GN) unterscheiden [6]. Bei der IC-MPGN wird zwischen der primären und der sekundären Form unterschieden. Können beim Vorliegen eines IC-MPGN-Schädigungsmusters sekundäre Erkrankungen wie Autoimmunkrankheiten (z. B. systemischer Lupus erythematodes), chronische Infektionen (z. B. Hepatitis C) oder monoklonale Gammopathien ausgeschlossen werden, wird eine idiopathische bzw. eine primäre IC-MPGN (pIC-MPGN) diagnostiziert [7].

Die histopathologische Klassifikation der membranproliferativen Erkrankungen wird in Abbildung 2-1 zusammengefasst.

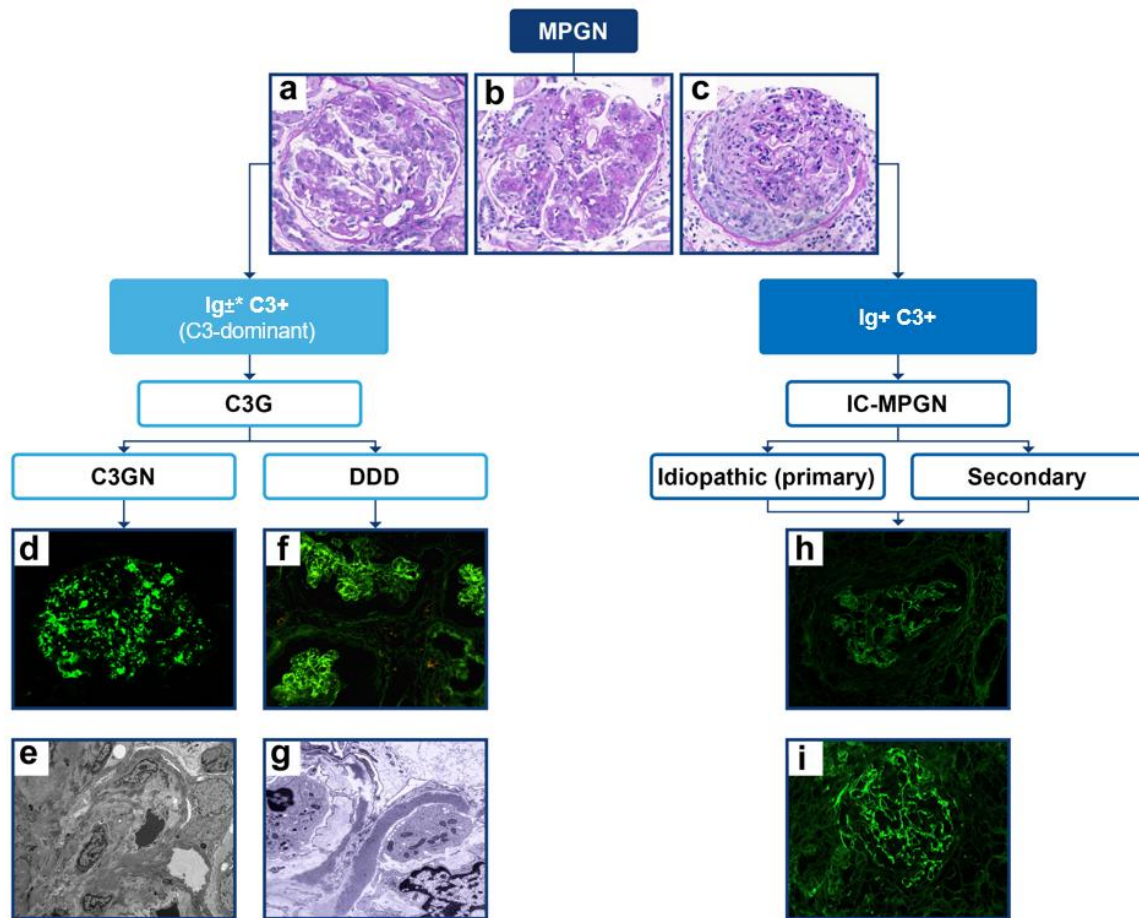


Abbildung 2-1 Pathobiologisch begründete Klassifikation von membranproliferativen Läsionen

(a) Mesangioproliferative Schädigung; (b) klassische membranproliferative Schädigung mit lobulärer Proliferation und Doppelkonturen in den Basalmembranen; (c) halbmondförmige Schädigung; (d) C3GN mit intensiven, granulären C3-Ablagerungen in mesangialen Regionen und segmentalen Ablagerungen entlang der Kapillärwände; (e) C3GN mit elektronendichten Ablagerungen in subendothelialen, intramembranösen und mesangialen Regionen bei Elektronenmikroskop-Ansicht; (f) DDD mit mesangialer und kapillärer Färbung für C3; (g) DDD mit bandartigen Ablagerungen entlang der Lamina densa der Basalmembran; (h) IC-MPGN mit IgG-Färbung; und (i) IC-MPGN mit C3-Färbung

\* Ig-Ablagerungen können durch sekundäre Grunderkrankungen hervorgerufen werden, weshalb für eine eindeutige Diagnose eine weitere Biopsie nach 3 Monaten notwendig ist.

Quelle: Modifiziert nach Bomback et al. 2025 [8].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die C3G kann bereits im Kindes- und jungen Erwachsenenalter auftreten und betrifft dadurch ein breites Altersspektrum von Patienten bei Erstdiagnostik. Die pIC-MPGN betrifft typischerweise junge Erwachsene. Das mediane Erkrankungsalter bei der DDD liegt bei 14 Jahren, bei der C3GN bei 24 Jahren und bei der pIC-MPGN bei 25 Jahren [9].

Beide Erkrankungen präsentieren sich zu Beginn weitgehend asymptomatisch, obwohl die pathologische Krankheitsaktivität über die Zeit weiter zunimmt. Je nach Fortschreiten der

Nierenkrankheit nimmt auch die Symptomlast zu. Somit kann sich ein breites Bild an klinischer Manifestation zeigen, welche eine Mikro- oder Makrohämaturie, variabel ausgeprägte Proteinurie sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion umfassen kann. Die Proteinurie und Hämaturie reicht vom nephritischen bis zum nephrotischen Bereich [6, 8, 10–12]. Darüber hinaus kann das Krankheitsbild extrarenale Manifestationen aufweisen, wie Ödeme, Bluthochdruck und seltener, in Folge einer Hypoalbuminämie, eine partielle Lipodystrophie sowie drusenartige Ablagerungen [12–15]. Zudem können im Zuge der Krankheitsprogression auch psychologische Symptome wie Angst, Depression und Fatigue auftreten [16–18]. Der Schweregrad der Erkrankung hängt maßgeblich vom Zeitpunkt der Diagnose ab. Das klinische Bild kann demnach von leichten Funktionseinschränkungen und einer asymptomatischen Proteinurie und Hämaturie, die nur im Urin nachweisbar ist, bis hin zu einer akuten Glomerulonephritis mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hypertonie reichen [19].

Eine dysregulierte Aktivierung des Komplementsystems spielt sowohl bei der Pathogenese der C3G als auch der pIC-MPGN eine zentrale Rolle [20].

Das Komplementsystem ist Teil des angeborenen Immunsystems und stellt das zentrale Bindeglied zwischen der angeborenen, unspezifischen Immunantwort und der humoralen, adaptiven Immunreaktion dar. Durch die Aktivierung des Komplementsystems läuft eine Kaskade proteolytischer Reaktionen ab. Zu den Hauptfunktionen des Komplementsystems zählt die Opsonierung und Lyse von Pathogenen sowie die Bildung von inflammatorisch wirksamen Anaphylatoxinen [21].

Das Komplementsystem kann auf 3 verschiedene Arten aktiviert werden: durch den klassischen Weg, den Lektinweg und den alternativen Weg (Abbildung 2-2). Alle 3 Aktivierungswege münden in der Bildung von C3-Konvertasen, die die Spaltung von C3 in C3a und C3b katalysiert. Während C3a als Anaphylatoxin zur Entstehung von Entzündungsreaktionen beiträgt, hat C3b mehrere Funktionen in der Komplementkaskade. C3b fungiert als Opsonin und ist wichtiger Bestandteil der Amplifikationsschleife. Diese führt zur vermehrten Bildung von C3-Konvertasen (C3bBb) und bewirkt infolgedessen ebenfalls die weitere Spaltung von C3. Zudem ist C3b als Bestandteil der C5-Konvertase (C3bBbC3b) an der proteolytischen Spaltung von C5 in C5a und C5b beteiligt. Das Spaltprodukt C5a ist ebenfalls ein Anaphylatoxin, während C5b zusammen mit C6, C7, C8 und mehreren Molekülen C9 den Membranangriffskomplex (*Membrane Attack Complex*, MAC) bildet. Der MAC ist verantwortlich für die anschließende Zytolyse. [21–23].

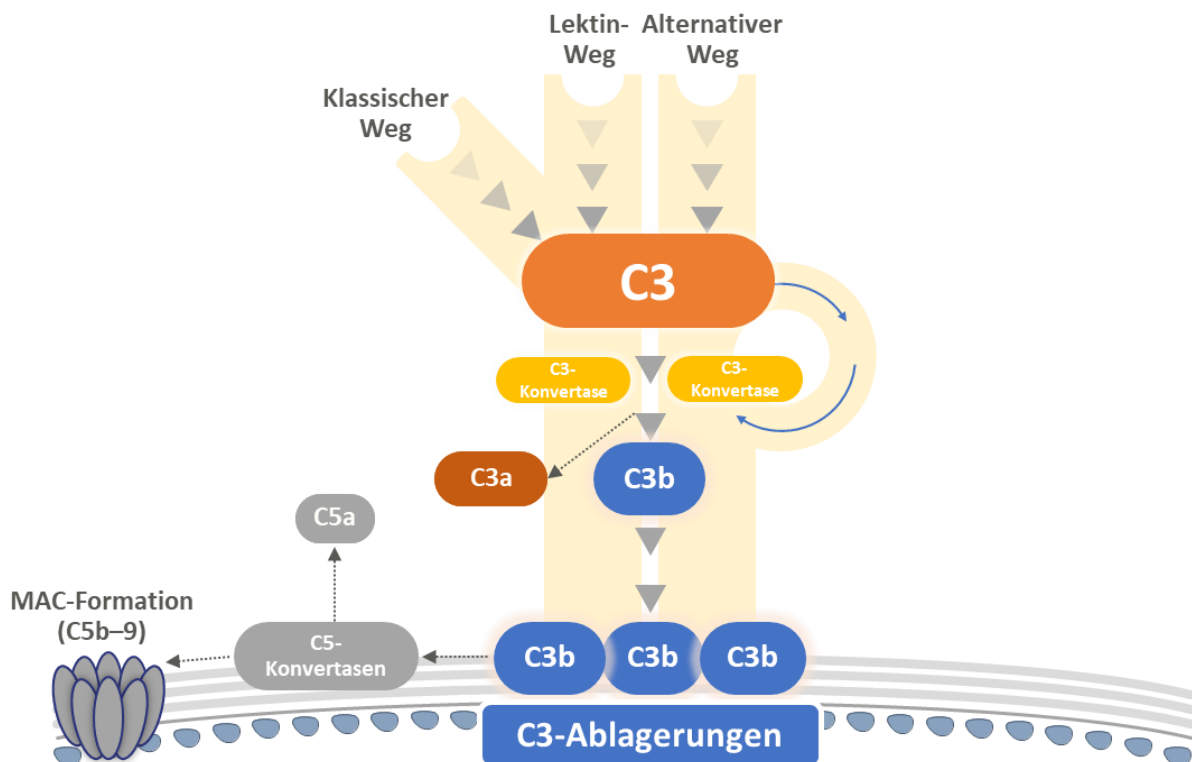


Abbildung 2-2: Schematischer Verlauf des Komplementsystems

Quelle: Eigene Abbildung modifiziert nach Smith et al. 2019 [6], Dunkelberger et al. 2010 [24], Zipfel et al. 2019 [25], Merle et al. 2015 [21].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ursachen für die Erkrankungen sind heterogen und bei vielen Patienten bislang ungeklärt. Es stehen allerdings sowohl genetische als auch erworbene Faktoren im Fokus der wissenschaftlichen Forschung zur Entstehung der Erkrankungen. Zum einen lassen sich bei etwa 50 % der Patienten erworbene Krankheitsfaktoren nachweisen, die sich durch die Bildung von Autoantikörpern, den sogenannten C3 Nephritisfaktoren (*C3 Nephritic Factor*, C3NeF) äußern. Diese können die Dysregulation von C3 verursachen, indem sie die C3-Konvertasen des klassischen oder alternativen Komplementwegs stabilisieren und somit dessen Aktivierung verlängern. Dies führt zu einer kontinuierlichen Umsetzung von C3, welche sich in einer reduzierten Serum-C3-Konzentration widerspiegeln kann. Die gebildeten Spaltprodukte und -fragmente lagern sich in der Niere ab [12, 26–28]. Bei 10–20 % der Patienten zeigen sich genetische Auslöser in Form von krankheitsverursachenden Mutationen in den Komplementgenen, die die Funktion von Regulatorproteinen des alternativen Komplementwegs beeinträchtigen. Diese genetischen Varianten können entweder zu einem Funktionsgewinn der C3-Konvertase-Proteine (C3 und Faktor B) oder zu einem Funktionsverlust von Regulatoren des alternativen Komplementwegs (wie Faktor H und Faktor I) führen [28, 29]. Auch können Infektionen oder eine monoklonale Gammopathie einer C3G vorausgehen [6, 30].

Aufgrund der Ablagerung von Ig in den Glomeruli, gilt die pIC-MPGN als Immunkomplex-vermittelte Erkrankung, bei der die Komplementaktivierung primär über den klassischen Weg erfolgt [28]. Die genauen Mechanismen, die zur Ablagerung von Ig bzw. Immunkomplexen bei der pIC-MPGN führen, sind bislang nicht geklärt [8, 31]. Der Vorgang wird jedoch mit einer persistierenden Antigenämie in Verbindung gebracht, bei der zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe den klassischen Weg des Komplementsystems aktivieren. Bei sekundären Formen der IC-MPGN lassen sich die zugrunde liegenden Antigene identifizieren. Im Rahmen einer pIC-MPGN bleibt die Ursache der Antigenämie allerdings unklar [32]. Untersuchungen zeigen, dass bei der pIC-MPGN sowohl der klassische als auch der alternative Komplementweg beteiligt sein könnten. Viele Patienten mit pIC-MPGN weisen erniedrigte Serum-C3-Werte bei normalen C4-Werten auf, was auf eine Aktivierung des alternativen Wegs hindeutet [20].

Bei der C3G kommt es zu einer konstitutiven Aktivierung der alternativen Komplementkaskade, ausgelöst durch gestörte regulatorische Mechanismen. Dies führt zur nachgeschalteten Aktivierung der terminalen Komplementkaskade, der vermehrten Produktion von Anaphylatoxinen (insbesondere C3a und C5a) und zur Bildung des MAC (C5b9) [33].

Die Ansammlung von C3-Fragment-Ablagerungen ist mit der Rekrutierung und Infiltration von Entzündungszellen und terminalen MAC (C5b9) in und an das glomeruläre Filtrationsmembransystem verbunden. Dadurch werden Entzündungsprozesse ausgelöst und die Zellproliferation induziert. [13, 26, 32, 34, 35]. In der Folge kommt es durch die erhöhte Matrixablagerung und Hyperzellularität zu einer mesangialen Expansion, zur Verdickung der Kapillarwände sowie zur Schädigung des Nierenparenchyms. Dies stört das glomeruläre Filtrationssystem und verursacht eine Glomerulonephritis [28, 31]. Die physiologische Funktion der fein abgestimmten Filtrationsmembran, bestehend aus Endothelzellen, glomerulärer Basalmembran (GBM) und Podozytenzellen, kann nicht mehr vollumfänglich erfüllt werden.

Während im gesunden Zustand niedermolekulare Stoffe, Salze und Wasser frei filtrierte und hochmolekulare Plasmaproteine, wie Albumin, Globulin und Peptidhormone, zurückgehalten werden, verliert die Filtrationsbarriere infolge dieser pathologischen Prozesse ihre Funktion und Selektivität [6, 34, 35].

Die Glomerulonephritis verursacht eine fortschreitende Schädigung der Glomeruli und eine Ruptur der GBM, erkennbar am Austritt von Plasmaproteinen (Proteinurie), Erythrozyten (Hämaturie) und Leukozyten in den Urin. Eine ausgeprägte Schädigung der Podozyten führt zu einem erheblichen Verlust von Plasmaproteinen (insbesondere Albumin), was die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms kennzeichnet [14, 36].

Das nephrotische Syndrom ist ein Symptomkomplex bei glomerulären Erkrankungen. Es ist charakterisiert durch die Leitsymptome einer ausgeprägten Proteinurie ( $> 3,5$  g/24 h), und einer daraus resultierenden Hypoalbuminämie. In fortgeschrittenen Stadien der Nierenkrankheit können zusätzlich Hyperlipidämie ggf. mit Lipidurie und Ödeme auftreten [37].

Neben dem nephrotischen Syndrom wird auch das nephritische Syndrom im Kontext der Erkrankungen beschrieben. Es ist charakterisiert durch eine Mikrohämaturie, Hypertonie, Ödeme und ebenfalls eine Proteinurie, typischerweise kleiner als 3,5 g/24 h [10].

Die anhaltende und unkontrollierte Komplementaktivierung führt zu glomerulärer Inflammation, einer zunehmenden Vernarbung der Niere, tubulärer Atrophie sowie einer Glomerulosklerose. [6].

Bei der pIC-MPGN können Immunkomplexe außerdem eine akute Inflammation und Schädigung der glomerulären Kapillaren und des Mesangiums auslösen. Dies führt zu einer Einwanderung entzündlicher Zellen und zu proliferativen Veränderungen im Glomerulum. Darauf folgt eine Reparatur der Basalmembran, wobei Ablagerungen an der Kapillarwand sowie zelluläre Elemente aus Entzündungs-, Mesangial- und Endothelzellen eingeschlossen werden. Die infiltrierte, verdickte Basalmembran zeigt sich histologisch als sogenannte Doppelkontur. Zusätzlich wird eine mesangiale Expansion beobachtet, die auf eine Zunahme mesangialer Zellen, eine Infiltration durch mononukleäre Zellen sowie eine vermehrte Matrixbildung zurückgeführt wird. Chronische Verläufe sind typischerweise durch eine mesangiale Sklerose und ausgeprägte Doppelkonturen bei gleichzeitig abnehmender Zellzahl gekennzeichnet. [32].

Dies resultiert schließlich in einer Entzündung und Schädigung des Gewebes, wodurch die normale Funktion des Glomerulus stark beeinträchtigt bis verhindert wird [6, 32]. In der Folge entstehen chronische und irreversible Nierenschäden [26, 32].

Bis zu 50 % der Patienten entwickeln innerhalb von 5–10 Jahren nach Diagnose ein Nierenversagen und benötigen eine Nierenersatztherapie entweder in Form einer Dialyse oder einer Transplantation [9, 12, 38, 39]. Die Nierentransplantation stellt kurzfristig die Nierenfunktion wieder her, ist allerdings keine kausal-kurative Behandlungsoption, da die systemische Komplementdysregulation sowohl in nativen als auch transplantierten Nieren die Ablagerung von C3-Fragmenten verursacht und so zu erneuter Inflammation und irreversiblen Schäden führt. Es besteht dadurch ein erhebliches Risiko für ein Wiederauftreten der Erkrankung nach einer Transplantation.

Aufgrund von Krankheitsrezidiven gehen C3G und pIC-MPGN im Vergleich zu anderen Glomerulonephritiden mit signifikant höheren Raten von Transplantatverlust einher [40, 41]. Innerhalb eines Zeitraums von 5–10 Jahren wird ein Verlustrate von bis zu 50 % berichtet [12].

Das hohe Rezidivrisiko führt dazu, dass einige Patienten im Krankheitsverlauf mehrere Nierentransplantationen benötigen [9, 42]. Für Folgetransplantationen zeigt sich eine besonders ungünstige Prognose. Die mediane Zeit bis zum Transplantatverlust beträgt lediglich 3,3 Jahre, was die schlechte Langzeitperspektive für diese Patientengruppe verdeutlicht [9].

Auch das Mortalitätsrisiko nach einer Transplantation ist für Patienten erhöht. Eine Nierentransplantation ist bei Patienten mit C3G und pIC-MPGN verglichen mit anderen Nephropathien mit einem 76 % höheren Sterberisiko verbunden [43]. In einer Auswertung

eines Schweizer Registers verstarben 14 % der Patienten mit C3G oder pIC-MPGN nach einer medianen Zeit von 4,6 Jahren nach einer Nierentransplantation, wobei das Wiederauftreten der Erkrankung der entscheidende Faktor für die schlechtere Prognose darstellt [41].

Demnach ist für die Prognose von Patienten mit C3G und pIC-MPGN eine kausale und anhaltende Kontrolle der Krankheitsursache entscheidend. Diese kann ausschließlich durch eine krankheitsmodifizierende Therapie erreicht werden.

### **Wirkmechanismus von Pegcetacoplan**

Pegcetacoplan ist der erste und einzige zugelassene C3/C3b-Inhibitor zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G oder pIC-MPGN. Pegcetacoplan inhibiert zielgerichtet C3 und C3b und kontrolliert somit die Überaktivierung von C3 (Abbildung 2-3) [44]. Somit wirkt Pegcetacoplan direkt auf die zugrundeliegende Krankheitspathophysiologie der Komplementhyperaktivität ein, die bei der C3G und der pIC-MPGN beobachtet wird.

Durch den Angriffspunkt an C3 wird das Komplementsystem zentral inhibiert, wodurch alle 3 Wege des Komplementsystems beeinflusst werden. Pegcetacoplan bindet mit hoher Affinität sowohl an das Komplementprotein C3, als auch an das Aktivierungsfragment C3b. Dadurch wird die Spaltung von C3 und die Bildung nachgelagerter Effektoren der Komplementaktivierung gehemmt. Durch die Hemmung von C3b, einem Bestandteil der alternativen C3-Konvertase, und der C5-Konvertase, blockiert Pegcetacoplan auch die C3-Amplifikation und verhindert somit die terminale Bildung von C5b und C5a. Dadurch wird die glomeruläre Ablagerung von C3 und die Aktivierung entzündlicher Komplementaktivierungsprozesse verhindert. Die zentrale Komplementhemmung führt darüber hinaus dazu, dass weitere Komplementaktivierungen, insbesondere des klassischen Komplementweges, unterbunden werden und so dem inflammationstreibenden Effekt von Immunkomplexablagerungen, u. a. relevant bei der pIC-MPGN, wirkungsvoll entgegengewirkt wird. Somit inhibiert Pegcetacoplan die primären, pathogenen Faktoren bei der C3G und der pIC-MPGN [1, 44–46]. Dies eröffnet die Möglichkeit der Nierenregeneration durch Verringerung der Entzündung und Beseitigung bestehender Ablagerungen. Mit abnehmender Inflammation kann die Entstehung weiterer irreversibler Nierenschäden minimiert oder sogar verhindert werden [44, 45].

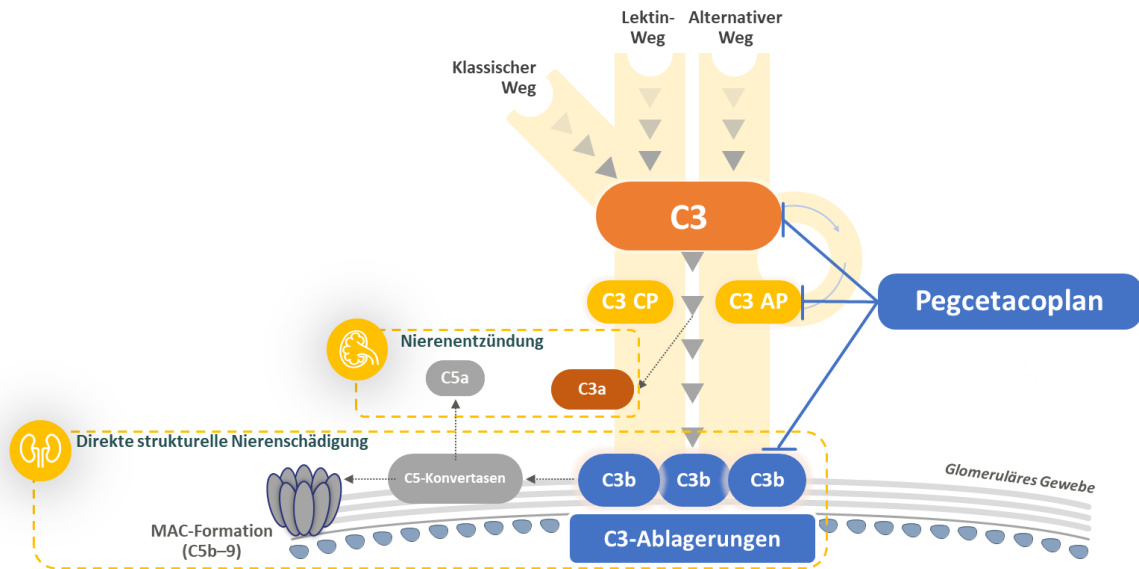


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Pegcetacoplan auf das Komplementsystem

Quelle: Eigene Abbildung modifiziert nach Smith et al. 2019 [6], Dunkelberger et al. 2010 [24], Zipfel et al. 2019 [25], Merle et al. 2015 [21].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Strukturell ist Pegcetacoplan von dem C3-Inhibitor Compstatin abgeleitet; einem zyklischen Tridecapeptid, das mittels Phagen-Display-Technik entwickelt wurde und eine hohe Bindeaffinität und Selektivität gegenüber dem C3-Molekül aufweist [47]. Nach entsprechender Modifikation handelt es sich bei Pegcetacoplan um ein symmetrisches Molekül, bestehend aus 2 identischen Pentadecapeptiden, die mit einem linearen 40-kDa Polyethylenglykol (PEG)-Molekül konjugiert sind (Abbildung 2-4) [1].



Abbildung 2-4: Struktur von Pegcetacoplan

Quelle: Hoy et al. 2021 [46].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Da es sich bei C3G und pIC-MPGN um nicht heilbare und fortschreitende Erkrankungen handelt, konzentriert sich das Behandlungsziel bislang auf die Krankheitskontrolle und die

Linderung der Symptome. Der Erhalt der Nierenfunktion und die Verzögerung eines Nierenversagens sind wichtige Therapieziele, die durch die aktuellen Therapieoptionen nicht kausal adressiert oder beeinflusst werden können [9, 48–51].

Im Rahmen der *Kidney Health Initiative* wurde ein Expertengremium einberufen, um die Evidenzlage hinsichtlich vordefinierter Endpunkte in klinischen Studien zu bewerten und überzeugende Wirksamkeitsnachweise für therapeutische Interventionen zur Behandlung der C3G zu identifizieren. Die Expertengruppe kam zu dem Schluss, dass der Nachweis eines günstigen Behandlungseffekts in Bezug auf die 3 Endpunkte – *Proteinurie*, *geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)* und das Ausmaß *glomerulärer Ablagerungen* – eine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit einer Therapie liefern kann [49]. Für verwandte Krankheitsbilder wie pIC-MPGN wurden bislang keine spezifischen Endpunkte zur Bewertung der Komplementinhibition definiert [49]. Die Übertragung der Therapieziele von C3G auf pIC-MPGN ist jedoch aufgrund der gemeinsamen pathophysiologischen Grundlage gerechtfertigt, da die Überaktivierung des Komplementsystems mit unkontrollierter C3-Aktivierung in beiden Erkrankungen eine zentrale Rolle spielt [52]. Aus diesem Grund werden derzeit die für C3G etablierten Therapieziele auch für pIC-MPGN herangezogen – ein Ansatz, der in der Literatur bereits bestätigt wurde [50].

In der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie VALIANT konnte Pegcetacoplan alle 3 zentralen Therapieziele, histologisch, funktionell und klinisch erreichen und damit eine umfassende und gezielte Hemmung des Komplementsystems nachweisen [50]:

- Die krankheitsrelevante Komplementaktivierung im Nierengewebe wird durch die Auflösung der *C3c-Ablagerungen* zu Woche 26 an den Filtrationsmembranen in den Glomeruli wirksam reduziert.
- Die *Proteinurie* erreicht klinisch relevante Zielwerte von <1 g/Tag oder < 0,88 g/g sowie eine Reduktion um  $\geq 50$  % im Vergleich zum Behandlungsbeginn.
- Die Nierenfunktion wird erfolgreich stabilisiert, wobei sich der *eGFR*-Wert um nicht mehr als 15 % gegenüber dem Ausgangswert verschlechtert.
- Pegcetacoplan zeigt ein hervorragendes Verträglichkeitsprofil auf Placebo-Niveau.

Zusammenfassend ist Pegcetacoplan damit die erste und einzige zielgerichtete, krankheitsmodifizierende und darüber hinaus gut verträgliche Therapieoption für erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G oder pIC-MPGN. Hervorzuheben ist vor allem auch die Eignung von Pegcetacoplan für immunsupprimierte sowie transplantierte Patienten. Durch eine effektive Senkung der *Proteinurie*, einer Stabilisierung der *eGFR* und einer überwiegend vollständigen Auflösung von *C3c-Ablagerungen* ergibt sich ein konsistentes Bild eines positiven Behandlungseffekts. Damit erreicht Pegcetacoplan alle zentralen Therapieziele der Komplementinhibition: histologisch, funktionell und klinisch, mit einem unauffälligen Sicherheitsprofil. Pegcetacoplan kann damit das Fortschreiten der Erkrankung, den damit verbundenen Verlust der Nierenfunktion und die Entwicklung zum Nierenversagen verlangsamen oder sogar aufhalten. Durch die Verzögerung

bzw. Vermeidung der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens kann letztlich auch die Lebensqualität der Patienten maßgeblich erhalten werden.

## 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 deutschen 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Aspaveli® wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit <b>C3-Glomerulopathie (C3G)</b> oder primärer immunkomplexvermittelter membranproliferativer Glomerulonephritis (pIC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert	ja	15.01.2026	C
Aspaveli® wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G) oder <b>primärer immunkomplexvermittelter membranproliferativer Glomerulonephritis (pIC-MPGN)</b> in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert	ja	15.01.2026	D
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 stammen aus der Fachinformation von Aspaveli® mit dem Stand Januar 2026 sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 15.01.2026 [1, 53].

### 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 deutschen 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 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 (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Aspaveli® wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben.	Erstzulassung: 13.12.2021 <sup>a</sup>  Datum der Zulassung der Type-II-Variation 06.05.2024
a: Erstzulassung für Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 in Tabelle 2-4 stammen aus der Fachinformation von Aspaveli® mit Stand Januar 2026.

### 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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben für den Abschnitt 2.1 stammen aus der Fachinformation von Aspaveli® mit dem Stand Januar 2026 sowie aus einer orientierenden Literaturrecherche (Stand: Januar 2026) [1].

Für den Abschnitt 2.2 wurden die Information der Fachinformation von Aspaveli® mit dem Stand Januar 2026 sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission zur Type-II-Variation entnommen [1, 53].

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.*

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. *ASPAVELI® 1 080 mg Infusionslösung.*; *Stand der Fachinformation: Januar 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. Cook HT, Pickering MC. *Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies*. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11 (1): 14–22. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.217>.
3. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël L-H, et al. *C3 glomerulopathy: a new classification*. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6 (8): 494–9. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.85>.
4. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS, et al. *Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence*. *Kidney International*. 2014; 85 (2): 450–6. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.340>.
5. Donadelli R, Pulieri P, Piras R, et al. *Unraveling the Molecular Mechanisms Underlying Complement Dysregulation by Nephritic Factors in C3G and IC-MPGN*. *Front Immunol*. 2018; 2018 (9): 2329. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02329>.
6. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. *C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease*. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15 (3): 129–43. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0107-2>.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN); Auflage/Version Datum: März 2025, V01* [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/090-003>.
8. Bomback AS, Charu V, Fakhouri F. *Challenges in the Diagnosis and Management of Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and Complement 3 Glomerulopathy*. *Kidney Int Rep*. 2025; 10 (1): 17–28. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.09.017>.

9. Masoud S, Wong K, Pitcher D, et al. *Quantifying association of early proteinuria and estimated glomerular filtration rate changes with long-term kidney failure in C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis using the United Kingdom RaDaR Registry*. *Kidney International*. 2025; 2025 (108): 455–69. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.06.003>.
10. Khanna R. *Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome*. *Mo Med*. 2011; 108 (1): 33–6.
11. Kovala M, Seppälä M, Räisänen-Sokolowski A, et al. *Diagnostic and Prognostic Comparison of Immune-Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy*. *Cells*. 2023; 12 (5): 712. <https://doi.org/10.3390/cells12050712>.
12. Servais A, Noël L-H, Roumenina LT, et al. *Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies*. *Kidney International*. 2012; 82 (4): 454–64. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.63>.
13. Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Cavero T, Praga M. *Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease*. *Nephron*. 2020; 144 (6): 272–80. <https://doi.org/10.1159/000507254>.
14. Politano SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. *Nephrotic Syndrome*. *Prim Care*. 2020; 47 (4): 597–613. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.002>.
15. Lu D-F, Moon M, Lanning LD, et al. *Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease*. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27 (5): 773–81. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-2059-7>.
16. Budin-Ljøsne I, Carver R, Sand B. *The IMPACT study - Identifying the perspectives of patients diagnosed with primary membranoproliferative glomerulonephritis and/or parents of patients regarding potential participation in future clinical trials* [online]. 2023 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: [https://www.era-decode.eu/downloads/IMPACTstudy\\_DECODE\\_Report\\_Sept2023.pdf](https://www.era-decode.eu/downloads/IMPACTstudy_DECODE_Report_Sept2023.pdf).
17. Rich C, Decker D, Quintana LF, et al. *Real-world survey on healthcare resource utilisation and physician-reported burden in patients with primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis* [online]. 2024 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2024-4013/144619>.
18. Lafayette R, Sidhu R, Proudfoot C, et al. *WCN24-1688 SELF-REPORTED QUALITY OF LIFE IN COMPLEMENT 3 GLOMERULOPATHY PATIENTS DELINEATED BY CKD STAGE: A REAL-WORLD, MULTI-COUNTRY SURVEY*. *Kidney Int Rep*. 2024; 9 (4): S60-S61. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.130>.
19. Sethi S, Fervenza FC. *Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity*. *N Engl J Med*. 2012; 366 (12): 1119–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1108178>.
20. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, et al. *Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN*. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29 (1): 283–94. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030258>.
21. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. *Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation*. *Front Immunol*. 2015; 6 (n.a.): 262. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00262>.

22. Bomback AS, Markowitz GS, Appel GB. *Complement-Mediated Glomerular Diseases: A Tale of 3 Pathways*. *Kidney Int Rep*. 2016; 1 (3): 148–55. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.06.005>.
23. 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; 190 (3): 344–57. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31986>.
24. Dunkelberger JR, Song W-C. *Complement and its role in innate and adaptive immune responses*. *Cell Res*. 2010; 20 (1): 34–50. <https://doi.org/10.1038/cr.2009.139>.
25. Zipfel PF, Wiech T, Rudnick R, et al. *Complement Inhibitors in Clinical Trials for Glomerular Diseases*. *Front Immunol*. 2019; 2019 (10): 2166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02166>.
26. Schena FP, Esposito P, Rossini M. *A Narrative Review on C3 Glomerulopathy: A Rare Renal Disease*. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (2): 14–21. <https://doi.org/10.3390/ijms21020525>.
27. van Schaik M, Vries APJ de, Bemelman FJ, et al. *Clinical Remission and Reduction of Circulating Nephritic Factors by Combining Rituximab With Belimumab in a Case of Complement Factor 3 Glomerulopathy*. *Kidney Int Rep*. 2024; 9 (6): 1919–22. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.1402>.
28. Iatropoulos P, Noris M, Mele C, et al. *Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome*. *Molecular Immunology*. 2016; 2016 (71): 131–42. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2016.01.010>.
29. Meuleman M-S, Grunenwald A, Chauvet S. *Complement C3-targeted therapy in C3 glomerulopathy, a prototype of complement-mediated kidney diseases*. *Semin Immunol*. 2022; 60 (n.a.): 101634. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101634>.
30. Kaartinen K, Safa A, Kotha S, et al. *Complement dysregulation in glomerulonephritis*. *Semin Immunol*. 2019; 45 (n.a.): 101331. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101331>.
31. Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. *Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties*. *Kidney International*. 2020; 98 (5): 1135–48. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.053>.
32. Sethi S, Nester CM, Smith RJH. *Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion*. *Kidney International*. 2012; 81 (5): 434–41. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.399>.
33. Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M, et al. *Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015*. *Clin Exp Nephrol*. 2018; 22 (4): 797–807. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1513-7>.
34. Willows J, Brown M, Sheerin NS. *The role of complement in kidney disease*. *Clin Med (Lond)*. 2020; 20 (2): 156–60. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0452>.
35. Zhang A, Huang S. *Progress in pathogenesis of proteinuria*. *Int J Nephrol*. 2012; 2012 (10.1155): 314251. <https://doi.org/10.1155/2012/314251>.
36. Anders H-J, Kitching AR, Leung N, Romagnani P. *Glomerulonephritis: immunopathogenesis and immunotherapy*. *Nat Rev Immunol*. 2023; 23 (7): 453–71. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00816-y>.

37. Macé C, Chugh SS. *Nephrotic syndrome: components, connections, and angiopoietin-like 4-related therapeutics*. J Am Soc Nephrol. 2014; 25 (11): 2393–8. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014030267>.
38. Caravaca-Fontán F, Toledo-Rojas R, Huerta A, et al. *Comparative Analysis of Proteinuria and Longitudinal Outcomes in Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy*. Kidney Int Rep. 2025; 10 (4): 1223–36. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.01.024>.
39. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, et al. *C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy*. Kidney International. 2018; 93 (4): 977–85. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.10.022>.
40. Wilson GJ, Cho Y, Teixeira-Pinto A, et al. *Long-term outcomes of patients with end-stage kidney disease due to membranoproliferative glomerulonephritis: an ANZDATA registry study*. BMC Nephrol. 2019; 20 (1): 417. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1605-6>.
41. Halfon M, Taffé P, Bucher C, et al. *Outcome of Patients Transplanted for C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis*. Kidney Int Rep. 2025; 10 (1): 75–86. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.10.008>.
42. Patry C, Webb NJA, Feißt M, et al. *Kidney transplantation in children and adolescents with C3 glomerulopathy or immune complex membranoproliferative glomerulonephritis: a real-world study within the CERTAIN research network*. Pediatr Nephrol. 2024; 39 (12): 3569–80. <https://doi.org/10.1007/s00467-024-06476-5>.
43. O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, et al. *Kidney Transplantation Outcomes across GN Subtypes in the United States*. J Am Soc Nephrol. 2017; 28 (2): 632–44. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016020126>.
44. Simon-Tillaux N, Chauvet S, El Mehdi D, et al. *APL-2 Prevents Both C3 and C5 Convertase Formation and Activity: A Potential Therapeutic for Renal Diseases; Poster SA-PO609*; 2019.
45. Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L, et al. *Clinical Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases*. Kidney Int Rep. 2023; 8 (11): 2284–93. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.08.033>.
46. Hoy SM. *Pegcetacoplan: First Approval*. Drugs. 2021; 81 (12): 1423–30. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01560-8>.
47. Ricklin D, Lambris JD. *Compstatin: a complement inhibitor on its way to clinical application*. Adv Exp Med Biol. 2008; 632 (632): 273–92. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-78952-1\\_20](https://doi.org/10.1007/978-0-387-78952-1_20).
48. Cravedi P, Remuzzi G. *Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease*. Br J Clin Pharmacol. 2013; 76 (4): 516–23. <https://doi.org/10.1111/bcp.12104>.
49. Nester C, Decker DA, Meier M, et al. *Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group*. Clin J Am Soc Nephrol. 2024; 19 (9): 1201–8. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000505>.

50. Kavanagh D, Ariceta G, Vivarelli M, et al. *Current and Emerging Therapies for C3 Glomerulopathy and Primary (Idiopathic) Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis*. *Kidney Int Rep*. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.10.020>.
51. Caravaca-Fontán F, Caverio T, Díaz-Encarnación M, et al. *Clinical Profiles and Patterns of Kidney Disease Progression in C3 Glomerulopathy*. *Kidney360*. 2023; 4 (5): 659–72. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000115>.
52. Apellis Pharmaceuticals, Inc. *APL2-C3G-310 Clinical Study Report (CSR) A PHASE 3, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLINDED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PEGCETACOPLAN IN PATIENTS WITH C3 GLOMERULOPATHY OR IMMUNE-COMPLEX MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS* vom 05.12.2024. 2024.
53. European Commission. *Commission Implementing Decision of 15.01.2026 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2021)9581 final for “ASPAVELI - pegcetacoplan”, an orphan medicinal product for human use*. 2026.