INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-455/V1/29052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pegcetacoplán (Aspaveli®) para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de entre 12 y 17 años con glomerulopatía C3 (C3G, por sus siglas en inglés) o glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos (IC-MPGN, por sus siglas en inglés) primaria en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), a menos que el tratamiento con un inhibidor del SRA no se tolere o esté contraindicado

Fecha de publicación: 29 de mayo 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
Pegcetacoplán (Aspaveli®)[41,42] 4
Farmacología[41,42] 4
Eficacia [41,42] 5
Ensayo Clínico VALIANT [43] 5
Estudios de soporte: Ensayo NOBLE, ensayo DISCOVERY y estudio de extensión VALE 8
Seguridad[41,42] 9
Discusión 11
Conclusión 14
Grupo de expertos 17
Anexo 18
Referencias 25

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). En cambio, la glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunes (IC-MPGN, por sus siglas en inglés), como su nombre indica suele deberse al depósito glomerular de complejos inmunes, con depósito asociado tanto de inmunoglobulinas como de algunos componentes del complemento que activan la vía clásica (VC); aunque la vía de las lectinas también puede contribuir en algunos casos (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 13 por 100.000 habitantes (5 por cada 100.000 personas para la IC-MPGN + 8 por cada 100.000 personas para la GC3) (6). La incidencia de la IC-MPGN primaria no está bien establecida, ya que se trata de una enfermedad ultrarrara y su estimación es compleja (2). En estas entidades, el riesgo de progresión a diálisis es elevado, aunque difiere según la edad, estimándose en torno al 20% en población pediátrica (60,61) y al 50% en adultos a los 10 años del diagnóstico (1,3).

La IC-MPGN y la GC3 comparten algunas características, y la desregulación del sistema del complemento desempeña un papel central en la patogénesis de ambas entidades (2). En la GC3, la hiperactivación de la VA constituye el principal mecanismo fisiopatológico, favoreciendo el depósito de C3 en el glomérulo y desencadenando inflamación y daño renal. (8-10) En muchos pacientes con GC3, esta activación de la VA se debe a alteraciones genéticas en genes clave de esta vía y/o a la presencia de autoanticuerpos adquiridos frente a proteínas del complemento, como los factores nefríticos de C3 y de C5, que estabilizan, respectivamente, las convertasas C3 y C5 de la VA y prolongan su vida media (8,11). La GC3 engloba tanto la enfermedad por depósitos densos (EDD) como la glomerulonefritis C3 (GNC3) (21). 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.

La IC-MPGN puede presentarse de forma secundaria a diferentes enfermedades, entre ellas infecciones, trastornos autoinmunes y enfermedades hematológicas, y en estos casos se denomina IC-MPGN secundaria (12). Cuando no se identifica ninguna etiología subyacente de la enfermedad, se considera IC-MPGN primaria o idiopática, más infrecuente que la IC-MPGN secundaria (12-14). En la IC-MPGN, tanto idiopática como secundaria, los complejos inmunes activan la vía clásica del complemento (15,16), aunque diferentes estudios han descrito una frecuencia similar de alteraciones genéticas y/o adquiridas de la vía alternativa del complemento (VA) en pacientes con IC-MPGN idiopática y con GC3 (17-20). Se han descrito recidivas post-trasplante, donde se observan cambios de un fenotipo histológico a otro (p. ej., GC3 que recidiva como IC-MPGN o viceversa.)(62).

Tanto la IC-MPGN como la GC3 se caracterizan por un patrón de lesión membranoproliferativo glomerular (MPGN) (12,13). Los hallazgos de la biopsia renal pueden solaparse entre ambas entidades, en la microscopía óptica suelen observarse hipercelularidad mesangial y endocapilar, aspecto lobulado del ovillo capilar, engrosamiento de las paredes capilares glomerulares y duplicación de la membrana basal, lo que confiere un aspecto de “doble contorno” (4,16,22). La evaluación de los depósitos glomerulares mediante inmunofluorescencia (IF) y mediante microscopía electrónica (ME) es esencial para diferenciar la IC-MPGN de la GC3, en particular para distinguir la IC-MPGN de la GNC3 (12,22-24). Clásicamente, en la IC-MPGN los depósitos glomerulares están constituidos predominantemente por inmunoglobulinas (Ig) junto con C3, mientras que la GC3 se caracteriza por un depósito exclusivo o predominante de C3 (12,22,25,26) evidenciado 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 (26).

La presentación clínica de la IC-MPGN y de la GC3 es heterogénea y, en ambas entidades, puede variar desde hematuria y proteinuria aisladas hasta síndrome nefrótico o síndrome nefrítico (1,3,30,31). En la GC3, la hematuria es frecuente, la proteinuria suele ser significativa y una proporción relevante de pacientes presenta proteinuria en rango nefrótico; además, la hipertensión arterial y el descenso del C3 sérico son hallazgos frecuentes, aunque no universales

(1,3). En la IC-MPGN primaria, la presentación puede ser similar, con hematuria, proteinuria a menudo en rango nefrótico, hipertensión arterial y deterioro de la función renal en una proporción variable de pacientes, mientras que la hipocomplementemia (especialmente el descenso de C3) también puede observarse, aunque suele considerarse más característica de la GC3 (2,30,31).

Tanto en la IC-MPGN primaria como en la GC3 pueden valorarse factores que estratifican el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal, como la magnitud inicial y evolución de la proteinuria, función renal al diagnóstico y de forma complementaria la pendiente de descenso del filtrado glomerular estimado (FGe) (50). La biopsia renal también aporta información pronóstica adicional, como la presencia de semilunas celulares o fibrocelulares, esclerosis segmentaria y fibrosis intersticial o atrofia tubular (12,29,32,33). La persistencia o el incremento de la proteinuria se asocian a un mayor riesgo de fracaso renal, mientras que su reducción temprana se relaciona con una menor pérdida de FGe y con una mayor supervivencia renal (32,33). Datos del registro británico RADAR evidencian que mantener una proteinuria <0,88 g/g se asocia a una reducción del 85 % en el riesgo de insuficiencia renal (HR 0,15; IC 95%: 0,07 a 0,34; p<0,001). Un cociente proteína/creatinina ≥0,88 g/g es equivalente a una proteinuria >1 g/día (32). Estos parámetros son también útiles para orientar la indicación y la intensidad del tratamiento (12). Así, en pacientes sin proteinuria significativa ni deterioro funcional progresivo puede considerarse un manejo conservador inicial con medidas nefroprotectoras y seguimiento estrecho, mientras que en las formas con proteinuria significativa y/o deterioro de la función renal desde el inicio o durante los primeros meses estaría justificado valorar tratamientos específicos (12,32,33).

Con respecto a las recomendaciones de tratamiento, en la GC3 y en la IC-MPGN primaria no existe todavía una estrategia terapéutica óptima establecida. Es imprescindible excluir otras entidades que pueden presentarse con un patrón membranoproliferativo, en particular infecciones, enfermedades autoinmunes y gammapatías monoclonales o neoplasias hematológicas antes de asignar un diagnóstico de IC-MPGN primaria (12). En pacientes con proteinuria y función renal preservada, el manejo inicial debe basarse en medidas nefroprotectoras, fundamentalmente bloqueo del sistema renina-angiotensina con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA-II) a la dosis máxima tolerada, control de la presión arterial y otras medidas de soporte (12,34), así como inhibidores del cotransportador de Sodio Glucosa tipo 2 (iSGLT2) en pacientes con proteinuria ≥200 mg/g (35,36). Se recomienda que los pacientes hayan recibido dosis máximas recomendadas o toleradas de IECA/ARA +/- iSGLT2 durante al menos 90 días antes de considerar tratamientos adicionales. En la GC3, las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, por sus siglas en inglés) recomiendan como tratamiento en primera línea la combinación de micofenolato mofetilo (MMF) y glucocorticoides (CS) en pacientes con proteinuria >1 g/día y/o deterioro de la función renal durante al menos 6 meses (12). 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 (37-39).

Más recientemente, iptacopán ha demostrado una reducción significativa de la proteinuria frente a placebo en pacientes con GC3 (49). Este medicamento ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con 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 (41).

En la IC-MPGN primaria, en cambio, la inmunosupresión debe individualizarse según la gravedad y la actividad de la enfermedad, iniciando CS en pacientes con síndrome nefrótico durante 12-16 semanas, valorando la respuesta en función de la reducción de la proteinuria (>30%). Si hay deterioro de la función renal y sedimento urinario activo se recomienda añadir inmunosupresión al tratamiento con CS, escalando a MMF, ciclofosfamida o rituximab en función de la respuesta. En las formas rápidamente progresivas con semilunas, se recomienda bolos i.v. de metilprednisolona seguidos de CS y ciclofosfamida oral. En pacientes con un filtrado glomerular estimado (FGe) < 30ml/min/1,73m2 el abordaje suele ser conservador, salvo que la biopsia muestre lesiones activas que justifiquen inmunosupresión (12).

En este contexto, pegcetacoplán 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.

Pegcetacoplán (Aspaveli®)[41,42]

Aspaveli® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de entre 12 y 17 años con glomerulopatía C3 (GC3, por sus siglas en inglés) o glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos (IC-MPGN, por sus siglas en inglés) primaria en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), a menos que el tratamiento con un inhibidor del SRA no se tolere o esté contraindicado.

Esta indicación recibió en diciembre de 2025 la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) y fue autorizada por la Comisión Europea el 16 de enero de 2026, siendo objeto del presente informe.

Pegcetacoplán fue designado huérfano en noviembre de 2022 para el tratamiento de la glomerulopatía por C3 con o sin complejos inmunes; posteriormente, en la evaluación de mantenimiento de diciembre de 2025, se consideró que incluía también a los pacientes con IC-MPGN primaria o idiopática candidatos a tratamiento (6).

Aspaveli® (pegcetacoplán) se presenta como una solución para perfusión de 1.080 mg por vial de 20 ml para administración por vía subcutánea. En pacientes adultos con GC3 o IC-MPGN primaria, la dosis recomendada es de 1.080 mg dos veces por semana, administrada los días 1 y 4 de cada semana; en adolescentes de 12 a 17 años, la pauta se ajusta al peso corporal (Tabla A1). Si se omite una dosis, esta debe administrarse tan pronto como sea posible y, posteriormente, reanudarse la pauta habitual, aunque ello suponga un intervalo inferior a 3 días entre la dosis de sustitución y la siguiente dosis programada.

En pacientes con recurrencia de GC3 o de IC-MPGN primaria tras el trasplante renal, el diagnóstico debe establecerse sobre la base de una biopsia del aloinjerto renal. La recurrencia puede detectarse en una biopsia postrasplante sistemática o, en su defecto, cuando los signos clínicos indiquen recidiva de la enfermedad. El tratamiento con pegcetacoplán puede iniciarse antes de la aparición de signos clínicos, como una disminución del FGe o un aumento del cociente proteína/creatinina en orina, aunque la experiencia clínica en este contexto es limitada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave, aunque no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal que requieran diálisis. Tampoco se recomienda ajuste posológico en la insuficiencia hepática, si bien la seguridad y la eficacia en estos pacientes no se han estudiado específicamente. La seguridad y la eficacia de Aspaveli no se han establecido en niños menores de 12 años con GC3 o IC-MPGN primaria, por lo que no debe utilizarse en este grupo de edad.

En mujeres en edad fértil se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de la última dosis. El uso de pegcetacoplán durante el embarazo no se recomienda, dado que los datos en mujeres embarazadas son limitados y los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento. No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de pegcetacoplán sobre la fertilidad, aunque en estudios de toxicidad en animales no se observaron alteraciones microscópicas en los órganos reproductores.

Farmacología[41,42]

Pegcetacoplán es un inhibidor proximal del complemento que se une con alta afinidad a C3 y C3b, regulando la escisión de C3 y la generación de los efectores posteriores de la activación del complemento. En la GC3 y en la IC-MPGN primaria existe un depósito excesivo de productos de degradación de C3 en los glomérulos de los riñones que da lugar a lesión del parénquima renal e insuficiencia en la función renal. Pegcetacoplán actúa sobre efectores

proximales de la activación del complemento (C3 y C3b), inhibiendo así la activación iniciada por todas las vías del complemento (alternativa, clásica y de las lectinas). Al inhibir C3, pegcetacoplán actúa directamente sobre la activación inadecuada de C3 y modifica la enfermedad subyacente al reducir el depósito excesivo de productos de degradación de C3 en los glomérulos del riñón. Al actuar sobre C3b, pegcetacoplán también inhibe la actividad de la C3-convertasa de la vía alternativa (VA) a través de un mecanismo de acción adicional en la cascada del complemento. Esto también previene el depósito de productos de degradación de C3 en los glomérulos.

Eficacia [41,42]

La eficacia y la seguridad de pegcetacoplán en pacientes adultos y adolescentes de entre 12 y 17 años con glomerulopatía C3 (GC3) o glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos (IC-MPGN) primaria en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), procede de un estudio pivotal de fase III controlado con placebo (VALIANT) en pacientes con riñón nativo y con recurrencia postrasplante; y tres estudios de apoyo, un estudio fase II controlado con placebo (NOBLE) en pacientes con recurrencia postrasplante, un estudio fase II, prospectivo, abierto para evaluar la eficacia y la seguridad preliminares en pacientes sin tratamiento previo (DISCOVERY) y un estudio de extensión (VALE) para los pacientes que habían completado el estudio VALIANT.

Ensayo Clínico VALIANT [43]

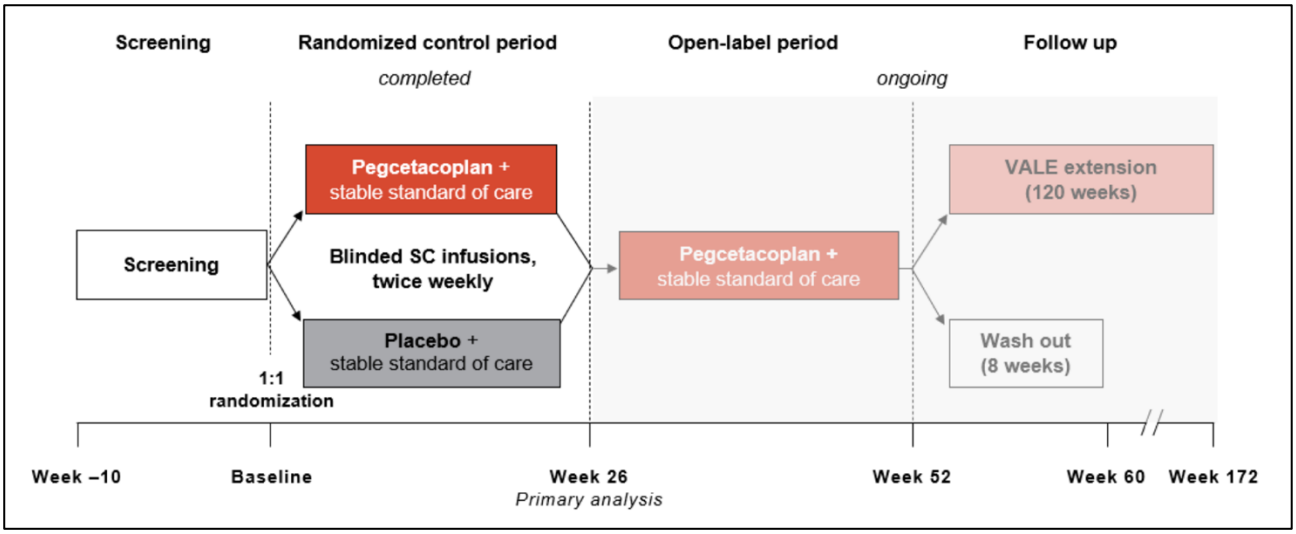
Diseño

VALIANT fue un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en pacientes adolescentes de 12 a 17 años y adultos con GC3 o IC-MPGN primaria, tanto con enfermedad en riñón nativo como con recurrencia postrasplante. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir pegcetacoplán 1080mg (adultos y adolescentes > 50Kg) o placebo subcutáneo dos veces por semana durante 6 meses, seguido de un periodo de tratamiento abierto de 6 meses. La dosis se ajustó en función del peso para pacientes < 50kg y la aleatorización se estratificó según recurrencia postrasplante frente a enfermedad en riñón nativo y según disponibilidad de biopsia renal basal.

El estudio comprendió tres periodos (Figura 1):

- Un periodo de selección de 10 semanas.
- 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 pegcetacoplán.
- Un periodo de seguimiento de 8 semanas para los pacientes que no transicionaron al estudio de extensión VALE.

Figura 1. Diseño del ensayo VALIANT (43)



Como criterio de inclusión adicional para adolescentes de 12 a 17, estos debían tener al menos un peso de 30 kg. El diagnóstico debía haberse establecido mediante una biopsia renal basal realizada en las 28 semanas previas a la aleatorización o, únicamente en adolescentes, mediante biopsia de más de 28 semanas. Los pacientes debían además presentar evidencia de enfermedad renal activa, con proteinuria ≥1 g/día en orina de 24 horas, UPCR ≥1.000 mg/g en al menos en 2 muestras de orina de primera mañana y TFGe ≥30 ml/min/1,73 m^2; además, en los pacientes con biopsia basal no se permitía una glomeruloesclerosis global ni una fibrosis intersticial superiores al 50%. En adolescentes con biopsia más allá de los 6 meses, la actividad de la enfermedad podía documentarse mediante criterios clínico-analíticos alternativos, como C3 sérico bajo, sC5b-9 elevado, sedimento urinario activo o presencia de factor nefrítico de C3. Los pacientes debían recibir tratamiento de soporte estable y optimizado durante al menos 12 semanas antes de la aleatorización, incluyendo, según criterio clínico, inhibidores del sistema renina-angiotensina, iSGLT2 y, en su caso, inmunosupresores, como MMF o CS a dosis bajas. Asimismo, se exigió vacunación frente a Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis (serogrupos A, C, W, Y y B) y Haemophilus influenzae tipo b al menos 14 días antes de la aleatorización.

Entre los criterios de exclusión destacaron la exposición previa a pegcetacoplán, la mejoría de la enfermedad renal en las 8 semanas previas al cribado o durante este, la presencia de rechazo del injerto que requiriese tratamiento en pacientes trasplantados, las formas secundarias de GC3 o IC-MPGN, la infección actual o previa por VIH, VHB o VHC, la historia de enfermedad meningocócica, la infección grave y la presencia de neoplasias malignas, con algunas excepciones (enfermedad in situ tratada con éxito, sin enfermedad ni tratamiento en un periodo > 5 años, y carcinoma basocelular o escamoso de piel curado). También se excluyó a los pacientes con exposición previa a otros tratamientos anticomplemento, aprobados o en investigación, dentro de las 5 semividas previas al inicio del periodo de cribado.

El primer paciente se incluyó el 30 de mayo de 2022 y la fecha de corte del análisis principal fue el 20 de junio de 2024.

La variable principal de eficacia para demostrar superioridad frente a placebo fue la razón log-transformada del cociente proteína/creatinina urinaria (UPCR) en la semana 26 respecto al valor basal, para su cálculo se utilizó el promedio de las determinaciones de UPCR obtenidas en muestras de orina de primera mañana recogidas en las semanas 24, 25 y 26.

Entre las variables secundarias clave, evaluadas jerárquicamente en la semana 26, se incluyeron una variable renal compuesta definida por: 1º Estabilización o mejoría del FGe (reducción ≤15% respecto al basal) y 2º Reducción ≥50% del UPCR; la proporción de pacientes con una reducción ≥50% del UPCR; el cambio en la puntuación de actividad del índice histológico de GC3; la proporción de pacientes con disminución de la tinción renal de C3c y el cambio en el FGe.

Como variables secundarias adicionales se incluyeron la proporción de pacientes con proteinuria <1 g/día, la normalización de la albúmina sérica y del C3 sérico en aquellos con valores basales por debajo del límite inferior de la normalidad, así como el cambio en las puntuaciones FACIT-Fatigue (del inglés, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*) y KDQOL (del inglés, *Kidney Disease Quality of Life*).

La actividad histológica se evaluó mediante el índice histológico de GC3, una escala semicuantitativa de 0 a 3 para 7 marcadores, con una puntuación total de 0 a 21. Las biopsias renales fueron revisadas en un laboratorio central ciego a la asignación del tratamiento por dos 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 la calidad de vida; su puntuación total oscila entre 0 y 52, y las puntuaciones más altas indican menor fatiga. KDQOL es un cuestionario autoadministrado específico para enfermedad renal; en el estudio se utilizó la puntuación del KDQOL-36, construida a partir de 24 ítems de las dimensiones de carga de la enfermedad renal, síntomas y problemas, y efectos de la enfermedad renal, en una escala de 0 a 100 puntos, donde las puntuaciones más altas reflejan una mejor calidad de vida.

A los 12 meses, al final del periodo abierto, se reevaluaron las variables principales, secundarias clave y secundarias adicionales previamente descritas, aunque con carácter exploratorio. Estas se analizaron, en general, respecto al valor basal, y adicionalmente en algunos análisis se valoró específicamente el cambio entre la semana 26 y la semana 52, especialmente para el UPCR, con el fin de explorar la durabilidad de la respuesta y el efecto del cambio de placebo a pegcetacoplán.

Se preespecificó la realización de análisis suplementarios por subgrupos para la variable principal de eficacia y también para todas las variables secundarias clave. Los subgrupos preespecificados fueron los siguientes: grupo de edad (adolescentes frente a adultos), sexo, raza (caucásica frente a no caucásica), región geográfica (Estados Unidos frente al resto del mundo), tipo de enfermedad (GC3 frente a IC-MPGN), situación de trasplante (riñón nativo frente a recurrencia postrasplante), UPCR basal (<3.000 frente a ≥3.000 mg/g), FGe basal (<60 frente a ≥60 ml/min/1,73 m²), nivel basal de C3 (normal frente a por debajo del límite inferior de la normalidad) y uso basal de inmunosupresores (sí/no).

El análisis de los datos de eficacia se realizó en la población por intención de tratar (ITT), que incluyó a todos los pacientes aleatorizados. El análisis principal se llevó a cabo a las 26 semanas. Para el control del error de tipo I se empleó una estrategia jerárquica secuencial, la variable principal se contrastó con un nivel de significación bilateral del 5% y, únicamente si esta resultaba significativa, se procedía al análisis secuencial de las variables secundarias clave y adicionales en el orden preespecificado en el plan de análisis estadístico.

Resultados

Se aleatorizó a un total de 124 pacientes en una proporción 1:1 para que recibieran pegcetacoplán vía subcutánea dos veces por semana (n=63) o placebo (n=61) durante 26 semanas, seguido de un periodo abierto de otras 26 semanas en el que todos los pacientes pasaban a recibir pegcetacoplán.

Respecto a las características basales de la población global del estudio, el 44,4% eran adolescentes entre 12 a 17 años y el 55,6% adultos, con una edad media global de 26,0 años (DE: 15,9); siendo el 56,5% mujeres. En cuanto al tipo de enfermedad, el 77,4% presentaba GC3 y el 22,6% IC-MPGN primaria, y el 7% tenía antecedente de trasplante renal. El 91% de los pacientes recibía bloqueo del sistema renina-angiotensina y el 72% tratamiento inmunosupresor concomitante. El fármaco utilizado con mayor frecuencia fue micofenolato/micofenólico (65,3%), seguido de tacrolimus (19,4%), además el 39,5% recibieron CS y el 10% tratamiento con iSGLT2. En general, las características basales estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento, aunque los pacientes asignados a pegcetacoplán presentaban una mediana basal de UPCR algo superior que los asignados a placebo (3.151,0 mg/g [631,0 a 14624,0] frente a 2.450,0 mg/g [730,0 a 14351,0]) y una TFGe ligeramente inferior (78,0 mL/min/1,73² [25 a 161] frente a 91,0 [24 a 156]).

En el periodo aleatorizado, 6 pacientes interrumpieron el tratamiento del estudio, 2 en el grupo de pegcetacoplán debido a acontecimientos adversos no relacionados (neumonía por COVID-19), y 4 en el grupo placebo, por un acontecimiento adverso (insuficiencia renal aguda), retirada del consentimiento, embarazo y falta de adherencia (un caso cada uno).

En la tabla A2 del Anexo se recogen los resultados de eficacia del análisis principal, correspondiente al periodo aleatorizado y doble ciego de 26 semanas. En cuanto a la variable principal, pegcetacoplán demostró superioridad frente a placebo en la reducción de la proteinuria, la media geométrica del cambio respecto al basal en el UPCR fue de −67,2% (IC 95%: −74,9 a −57,2) con pegcetacoplán, frente a +2,9% (IC 95%: −8,6 a 15,9) con placebo, lo que corresponde a una reducción relativa del 68,1% frente a placebo (IC 95%: 57,3 a 76,2; p<0,001). La reducción de la proteinuria se observó desde la semana 4 y se mantuvo hasta la semana 26 (Figura A1). Los análisis por subgrupos preespecificados sugirieron un efecto globalmente consistente, aunque los intervalos de confianza no se ajustaron para tener en cuenta la multiplicidad (Figura A2).

En cuanto a las variables secundarias clave, un mayor porcentaje de pacientes tratados con pegcetacoplán alcanzó la variable compuesta renal a la semana 26 (49% [31/63] frente a 3% [2/61] con placebo; riesgo relativo 14,4; IC 95%: 3,7 a 56,9; p<0,001) y la proporción de pacientes con una reducción ≥50% del UPCR fue también superior con pegcetacoplán respecto a placebo (60% [38/63] frente a 5% [3/61]; riesgo relativo 12,0; IC 95%: 4,0 a 36,1; p<0,001). El cambio en la puntuación de actividad del índice histológico de GC3 no alcanzó significación estadística, por lo que, de acuerdo con la estrategia jerárquica, no se realizó contraste confirmatorio formal de las variables siguientes.

Con carácter exploratorio y de forma descriptiva, la disminución de la tinción renal de C3, definida como una reducción superior a dos órdenes de magnitud, se observó en 74% de los pacientes con pegcetacoplán frente a 12% con placebo; además, el 71% de los pacientes tratados con pegcetacoplán no presentaron depósitos renales de C3 frente al 9% en el grupo placebo. En cuanto a la función renal, el cambio medio ajustado del FGe fue de −1,497 frente a −7,808 ml/min/1,73 m², respectivamente, con una diferencia entre grupos de 6,312 ml/min/1,73 m² (IC 95%: 0,501 a 12,122).

Entre las variables secundarias adicionales, con carácter exploratorio y descriptivo, a la semana 26 la proporción de pacientes con proteinuria <1 g/día fue del 36,5% con pegcetacoplán frente al 11,5% con placebo (OR 5,8; IC 95%: 2,1 a 15,7); entre los pacientes con albúmina sérica basal baja, la normalización se observó en el 77,8% frente al 4,4% (OR 88,3; IC 95%: 8,9 a 880,5), y entre aquellos con C3 sérico basal bajo, la normalización del C3 se produjo en el 90,2% frente al 6,1% (>999,9; IC 95%: 12,2 a >9999,9). No se observaron diferencias relevantes entre grupos en el cambio de la puntuación FACIT-Fatigue (diferencia de medias ajustadas: 0,4; IC 95%: −2,9 a 3,7) ni en la puntuación KDQOL (diferencia de medias ajustadas: 1,3; IC 95%: −3,2 a 5,8).

A los 12 meses, al final del periodo abierto, estaba previsto reevaluar con carácter exploratorio las variables principales, secundarias clave y secundarias adicionales previamente descritas. Sin embargo, en la documentación pública revisada solo se dispone de resultados limitados más allá de la semana 26, principalmente resumidos de forma narrativa en el EPAR.

Estudios de soporte: Ensayo NOBLE, ensayo DISCOVERY y estudio de extensión VALE

Los resultados de los estudios de soporte se presentan con carácter informativo, ya que constituyen evidencia exploratoria y deben interpretarse con cautela. No se realizaron contrastes formales de hipótesis, debido tanto a la naturaleza exploratoria de estos estudios como a su reducido tamaño muestral. No se efectuó un análisis agrupado de eficacia por la heterogeneidad entre los estudios clínicos disponibles y los datos del estudio de extensión no se han publicado en el momento de la realización de este IPT.

Ensayo NOBLE [44]

Se trata de un estudio fase II, prospectivo, abierto, aleatorizado y controlado, en pacientes adultos con recurrencia postrasplante de GC3 o IC-MPGN primaria. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 3:1 a recibir pegcetacoplán 1.080 mg por vía subcutánea dos veces por semana junto con el tratamiento estándar, o tratamiento estándar sólo durante 12 semanas, seguido de un periodo no controlado de 40 semanas en el que todos los pacientes recibieron pegcetacoplán (Parte A); y posteriormente una extensión a largo plazo (Parte B). Entre los criterios de inclusión destacaron la edad ≥18 años, la evidencia clínica y anatomopatológica de recurrencia postrasplante de GC3 o IC-MPGN primaria confirmada por un patólogo central en la biopsia del aloinjerto renal de cribado, con tinción para C3c ≥2+, enfermedad estable o en empeoramiento en los 2 meses previos, TFGe ≥15 ml/min/1,73 m², ausencia de más del 50% de glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial en la biopsia de cribado y tratamiento estable para la enfermedad recurrente durante al menos 4 semanas antes de la biopsia y hasta la aleatorización.

Se incluyeron 13 pacientes adultos con recurrencia postrasplante de GC3 o IC-MPGN primaria, aleatorizados a pegcetacoplán más tratamiento estándar (n=10) o tratamiento estándar solo (n=3); todos completaron el periodo

controlado de 12 semanas. En la variable principal, la reducción de al menos 2 órdenes de magnitud en la tinción renal de C3c a la semana 12 se observó en el 50% de los pacientes tratados con pegcetacoplán frente al 33,3% de los controles; además, el 80% de los pacientes tratados con pegcetacoplán alcanzó al menos una reducción de 1 orden de magnitud, y en 4 de los 5 respondedores se objetivó ausencia de tinción y de depósitos en microscopia electrónica. De forma exploratoria, en los pacientes tratados con pegcetacoplán la puntuación de actividad histológica disminuyó y, en aquellos con UPCR basal ≥1000 mg/g, la proteinuria se redujo en una mediana del 54,4% a la semana 12; asimismo, se describieron estabilidad del FGe, aumento del C3 sérico y descenso del sC5b-9.

Ensayo DISCOVERY [45]

El estudio de apoyo DISCOVERY fue un ensayo fase II, prospectivo, abierto y de un solo brazo, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad preliminares de pegcetacoplán en pacientes sin tratamiento previo con GC3 y otras glomerulopatías mediadas por complemento (IgAN, nefritis lúpica y nefropatía membranosa primaria). Consta de una parte A de 48 semanas de tratamiento y una parte B de extensión a largo plazo; en la cohorte de GC3 se incluyeron 8 pacientes. Pegcetacoplán se administró por vía subcutánea a dosis de 360 mg diarios al menos hasta la semana 24, con posibilidad posterior de cambiar a 1.080 mg dos veces por semana. Los criterios de inclusión clave fueron edad ≥16 años, diagnóstico de GC3, proteinuria >750 mg/g en orina de 24 horas, TFGe ≥30 ml/min/1,73 m² y enfermedad estable o en empeoramiento pese a tratamiento estable y optimizado durante al menos 2 meses; además, se exigió vacunación frente a bacterias encapsuladas y se excluyeron formas secundarias. La variable principal de eficacia fue el cambio de la proteinuria respecto al basal a la semana 48, medida mediante UPCR en orina de 24 horas. Entre las variables secundarias se incluyeron la remisión clínica completa, la estabilización o mejoría del FGe y los cambios en biomarcadores (albúmina, C3, C4, C5a, sC5b-9, CH50 y AH50).

Se incluyeron 8 pacientes; de ellos, 7 aportaron datos de eficacia a la semana 48 y 4 formaron parte de la población por protocolo. La proteinuria se redujo un 50,9% en la población ITT y un 65,4% en la población por protocolo; además, el 75% alcanzó una reducción ≥30% del UPCR y el 37,5% una reducción ≥50%, aunque no se observaron remisiones completas.

Estudio de extensión VALE [42]

El estudio VALE es un estudio de extensión fase III, abierto y aún en curso, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de pegcetacoplán en pacientes con GC3 o IC-MPGN primaria que habían completado su participación en el estudio VALIANT y que, a juicio del investigador, habían obtenido beneficio clínico con el tratamiento. La duración mínima prevista fue de 120 semanas y, en la fecha de corte de datos del 20 de junio de 2024, se habían incluido 54 pacientes que habían completado 52 semanas de tratamiento en el estudio VALIANT.

Los datos del estudio de extensión no se han publicado en el momento de la realización de este IPT. En el EPAR se realiza una descripción cualitativa indicando que la proteinuria se mantuvo estable más allá de la semana 26 en los pacientes tratados con pegcetacoplán desde el inicio, la curva de proteinuria del grupo que pasó de placebo a pegcetacoplán tendió a aproximarse a la del grupo tratado desde el inicio y la función renal pareció mantenerse estable en el tiempo.

Seguridad[41,42]

El perfil de seguridad de pegcetacoplán en GC3 e IC-MPGN primaria se basa principalmente en el estudio pivotal VALIANT, especialmente en el periodo aleatorizado y controlado. De forma complementaria, para aumentar la exposición acumulada y disponer de información adicional de seguridad, se tuvieron en cuenta los datos del periodo abierto del estudio pivotal y de los estudios de apoyo VALE, NOBLE y DISCOVERY.

<u>VALIANT: periodo controlado</u>

Teniendo en cuenta una duración media de exposición de 181,9 y 176,1 días en los grupos de pegcetacoplán y placebo, respectivamente, se notificaron eventos adversos (EA) en el 84% de los pacientes (53/63) tratados con pegcetacoplán y en el 93% de los del grupo placebo (57/61), en su mayoría de intensidad leve o moderada.

Las clases de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) más frecuentes fueron infecciones e infestaciones (55,6% con pegcetacoplán frente a 44,3% con placebo), trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (46,0% frente a 47,5%). Entre los TEAEs más comúnmente notificados (>10%) se incluyeron pirexia, nasofaringitis, cefalea y vómitos; además, los TEAEs notificados con al menos un 5% más de frecuencia con pegcetacoplán respecto a placebo fueron pirexia, nasofaringitis, gripe, náuseas, tos, contusión, lesión renal aguda y fatiga.

Los EA graves ocurrieron en 6 pacientes por grupo (10%), y los EA de intensidad severa en 3 pacientes (5%) con pegcetacoplán y 4 (7%) con placebo. Se notificaron EA que provocaron la interrupción transitoria del tratamiento en 7 pacientes (11,1%) y 12 pacientes (19,5%) de los grupos de pegcetacoplán y placebo respectivamente. Los EA que motivaron la discontinuación del ensayo fueron infrecuentes y se notificaron en 2 pacientes (3,2%) del brazo pegcetacoplán y en 2 (3,3%) del brazo placebo. Se notificó una muerte en el brazo de pegcetacoplán, debida a insuficiencia respiratoria en el contexto de una neumonía por COVID-19 en un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica como comorbilidad de base; el investigador la consideró no relacionada con el tratamiento.

Entre los 62 pacientes tratados con pegcetacoplán, 14 (22,6%) desarrollaron anticuerpos antipegcetacoplán emergentes del tratamiento y 2 (3,2%) anticuerpos neutralizantes.

No se notificaron infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas ni se registraron episodios de rechazo del injerto o pérdida del mismo.

Datos agrupados: periodo abierto del ensayo VALIANT, NOBLE, DISCOVERY y el estudio de extensión VALE

Los datos de seguridad a más largo plazo no identificaron nuevas señales de seguridad. En el periodo abierto del estudio pivotal VALIANT, 116 pacientes recibieron al menos una dosis de pegcetacoplán, con una exposición adicional media de 111,6 días en los pacientes tratados desde el inicio y de 103,1 días en los que cambiaron desde placebo. Los TEAEs más frecuentes por SOC fueron infecciones e infestaciones (24,1%), trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (18,1%) y trastornos gastrointestinales (15,5%), sin muertes durante este periodo. En el estudio de extensión VALE, 118 pacientes recibieron al menos una perfusión y la mediana de exposición fue de 242,5 días desde la primera dosis. En NOBLE, 7 pacientes (70,0%) presentaron algún TEAE y 5 (50,0%) algún SAE, sin discontinuaciones ni muertes; en DISCOVERY, en la cohorte de GC3, 8 (100%) pacientes presentaron TEAEs, sin SAEs, discontinuaciones ni muertes. En el conjunto de los estudios con pegcetacoplán se notificaron 10 episodios graves de lesión renal aguda en 8 pacientes tratados (5,7%), 5 de ellos en 4 pacientes trasplantados; de los que solo 1 episodio motivó retirada del tratamiento y 1 a interrupción de dosis.

No se notificaron infecciones graves por bacterias encapsuladas.

Seguridad en poblaciones especiales

Por grupo de edad, durante el periodo aleatorizado y controlado (RCP), la proporción de pacientes con cualquier TEAE fue similar entre brazos: en adolescentes, 23/28 (82,1%) con pegcetacoplán frente a 26/27 (96,3%) con placebo; en adultos, 30/35 (85,7%) frente a 31/34 (91,2%), respectivamente. Los TEAE graves también fueron similares por edad: en adolescentes, 3/28 (10,7%) con pegcetacoplán y 3/27 (11,1%) con placebo; en adultos, 3/35 (8,6%) y 3/34 (8,8%), respectivamente.

Por antecedente de trasplante, en el RCP la incidencia de cualquier TEAE fue 48/58 (82,8%) con pegcetacoplán frente a 53/57 (93,0%) con placebo en pacientes no trasplantados, y 5/5 (100%) frente a 4/4 (100%) en pacientes con recurrencia postrasplante. En cuanto a los TEAE graves, entre los no trasplantados se notificaron en 6/58 (10,3%) con

pegcetacoplán y 4/57 (7,0%) con placebo; en los trasplantados, se notificaron 0/5 (0%) con pegcetacoplán y 2/4 (50,0%) con placebo. En los tratados con pegcetacoplán ninguno fue grave ni severo, ni motivó la retirada del tratamiento, siendo el perfil de seguridad en este subgrupo comparable al perfil sistémico global del fármaco.

No se dispone de desgloses detallados de seguridad por subtipo de enfermedad, UPCR basal, FGe basal, sexo, raza o uso basal de inmunosupresores.

Otros datos en relación con la ficha técnica del medicamento

En pacientes con GC3 o IC-MPGN primaria, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la perfusión y las infecciones del tracto respiratorio superior, mientras que las reacciones adversas graves más frecuentes fueron la lesión renal aguda y la neumonía.

En esta indicación, la ficha técnica recoge como reacciones adversas muy frecuentes la cefalea, la diarrea, las náuseas, la pirexia, la lesión renal aguda y las propias reacciones en el lugar de la perfusión; entre las frecuentes se incluyen infección urinaria, infección de oído, trombocitopenia, neutropenia, hipopotasemia, tos, epistaxis, fatiga, mialgia y dolor en extremidad.

La trombocitopenia figura como reacción adversa frecuente tanto en HPN como en GC3/IC-MPGN primaria, mientras que la hipertensión se recoge como frecuente en HPN, pero no como reacción adversa frecuente en la indicación renal.

Discusión

La GC3 y la IC-MPGN primaria son glomerulopatías raras, de curso crónico y progresivo, asociadas a un riesgo elevado de progresión a insuficiencia renal en los 10 años posteriores al diagnóstico, estimado entre el 30% y el 37% (7). En Europa, la prevalencia conjunta de estas entidades se ha estimado en 13 por 100.000 habitantes (5 por cada 100.000 personas para la IC-MPGN + 8 por cada 100.000 personas para la GC3) (6). Pegcetacoplán es el primer medicamento autorizado para el tratamiento de la GC3 y la IC-MPGN primaria en pacientes de 12 a 17 años, y también cuenta con indicación para adultos. La gravedad y el pronóstico de la enfermedad dependen de diversos factores, entre los que destacan la severidad de las lesiones histológicas, la edad en el momento del diagnóstico y el grado de deterioro de la función renal al inicio de la enfermedad (3,4).

La eficacia y seguridad de pegcetacoplán en adultos y adolescentes de 12 a 17 años con GC3 o IC-MPGN primaria, administrado en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), salvo intolerancia o contraindicación, se sustenta principalmente en el estudio pivotal fase III VALIANT, controlado con placebo a 26 semanas, y de forma complementaria en los estudios de apoyo NOBLE, DISCOVERY y el estudio de extensión VALE.

El estudio VALIANT incluyó 124 pacientes con GC3 o IC-MPGN primaria, con enfermedad en riñón nativo o recurrencia postrasplante, incorporando también a población adolescente. La generalización de los resultados a pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²), proteinuria inferior a 1 g/g o formas de baja actividad es limitada, dado que estas situaciones constituyeron criterios de exclusión del ensayo.

En cuanto a las características demográficas y clínicas basales, los grupos de tratamiento del estudio VALIANT pueden considerarse globalmente equilibrados, y la población incluida razonablemente representativa de la enfermedad evaluada. No obstante, se observaron pequeños desequilibrios, previsiblemente atribuibles a la aleatorización, dado que los pacientes del brazo de pegcetacoplán eran de mayor edad y presentaban una proteinuria basal más elevada y una TFGe basal más baja que los del brazo placebo, lo que sugiere un perfil inicial ligeramente más grave.

La variable principal de eficacia del estudio VALIANT —la reducción de la proteinuria medida mediante el cociente proteína/creatinina urinaria (UPCR)— se considera parcialmente aceptable. De acuerdo con las recomendaciones del CHMP y con la guía de la EMA sobre insuficiencia renal crónica, el criterio principal debería haberse centrado en

variables de función renal clínicamente más relevantes, como el descenso o la pendiente del FGe o la progresión a enfermedad renal terminal, ya que la reducción de la proteinuria constituye un marcador subrogado no plenamente validado como predictor aislado del pronóstico renal a largo plazo (46,47). Aunque el protocolo incorporó una variable compuesta renal como criterio secundario, mantuvo el UPCR como variable principal única y no estratificó la aleatorización por factores pronósticos clave ni por tipo de enfermedad, únicamente se estratificó por situación de trasplante y disponibilidad de biopsia renal.

Pegcetacoplán demostró una reducción significativa de la proteinuria frente a placebo (reducción relativa del 68,1%) y una mayor proporción de pacientes que alcanzaron la variable compuesta renal (49% frente a 3%), con un perfil de seguridad globalmente similar al placebo. Los estudios de apoyo NOBLE y DISCOVERY, aunque exploratorios y de pequeño tamaño, mostraron resultados en una dirección concordante, especialmente sobre proteinuria y estabilidad de la función renal.

En los análisis de subgrupos preespecificados, el efecto antiproteinúrico de pegcetacoplán fue globalmente consistente en todos los grupos analizados, incluidos edad, tipo de enfermedad, situación de trasplante, proteinuria basal, TFGe basal y niveles basales de C3. En particular, la reducción relativa del UPCR frente a placebo se observó tanto en adolescentes como en adultos, así como en los subgrupos de GC3 e IC-MPGN primaria. No obstante, son de carácter exploratorio y deben interpretarse con cautela, especialmente en los subgrupos con tamaño muestral muy reducido, como IC-MPGN primaria y recurrencia postrasplante.

Entre las variables secundarias se incluyeron una variable compuesta renal y la evaluación de la actividad histológica mediante la puntuación total del índice histológico de GC3, así como la evaluación de los depósitos glomerulares de C3 mediante inmunofluorescencia. Ambos criterios se consideran variables intermedias no validadas aún como sustitutos robustos de desenlaces clínicamente relevantes, como la progresión a enfermedad renal terminal, la supervivencia renal o el tiempo hasta un deterioro predefinido del FGe (46).

En relación con la variable compuesta renal, su contribución al beneficio clínico debe interpretarse con cautela, ya que combina una reducción ≥50% de la proteinuria con la preservación de la función renal, definida como una disminución del FGe ≤15% respecto al basal. Aunque esta variable aporta información adicional sobre la consistencia del efecto observado, resulta dudoso considerar el componente de estabilidad del FGe por sí solo como un desenlace clínico robusto, especialmente en un periodo de seguimiento de 26 semanas. En VALIANT, la proporción de pacientes que alcanzó la variable compuesta fue mayor con pegcetacoplán que con placebo (49,21% frente a 3,28%), resultado impulsado principalmente por el efecto sobre la proteinuria, que constituye también el criterio principal de eficacia (60,32% de los pacientes tratados con pegcetacoplán alcanzaron una disminución ≥50% de la proteinuria, frente al 4,92% en el grupo placebo).

La eficacia de pegcetacoplán sobre la TFGe no puede considerarse establecida de forma concluyente. Aunque en la semana 26 se observó una diferencia nominal favorable frente a placebo en el cambio del FGe respecto al valor basal (diferencia de medias ajustadas de 6,3 ml/min/1,73 m^2; IC 95%: 0,5 a 12,1), este resultado es considerado exploratorio ya que la jerarquía de contraste se interrumpió en la tercera variable secundaria clave (índice histológico de GC3). A ello se añaden limitaciones relevantes, como la duración relativamente corta del periodo controlado (26 semanas), el tamaño muestral reducido y una TFGe basal mediana relativamente conservada, que dificultan valorar con solidez el efecto sobre la función renal. Más allá de la semana 26, los análisis exploratorios sugieren estabilidad de la función renal durante el seguimiento; no obstante, estos datos son descriptivos y carecen de comparación formal frente a placebo, por lo que su relevancia clínica debe interpretarse con cautela.

Desde el punto de vista histológico, se observó una mayor proporción de pacientes tratados con pegcetacoplán con reducción de los depósitos glomerulares de C3 frente a placebo; en concreto, entre los pacientes con biopsias evaluables, el 74,3% presentó una disminución de al menos dos órdenes de magnitud en la intensidad de la tinción de C3, frente al 11,8% en el grupo placebo, y la ausencia completa de tinción se observó en el 71,4% y el 8,8% de los

pacientes, respectivamente. Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que constituyen evidencia de carácter exploratorio y de apoyo por la interrupción de la estrategia jerárquica de contraste.

En cuanto a las variables de calidad de vida, no se observaron diferencias relevantes entre pegcetacoplán y placebo en FACIT-Fatigue ni en KDQOL a la semana 26. Por tanto, los datos disponibles no permiten concluir un beneficio de pegcetacoplán sobre la fatiga ni sobre la calidad de vida relacionada con la enfermedad renal en ese periodo.

La aplicabilidad externa de los resultados puede considerarse razonable, ya que el estudio incluyó una población amplia y clínicamente relevante, con pacientes con GC3 e IC-MPGN primaria, enfermedad en riñón nativo o recurrencia postrasplante, y tanto adultos como adolescentes. Sin embargo, esta amplitud también introduce cierta heterogeneidad clínica, especialmente en el caso de la IC-MPGN primaria y de los pacientes trasplantados, que estuvieron escasamente representados en el estudio pivotal (28 y 9 pacientes, respectivamente). En estas subpoblaciones, la evidencia disponible procede en gran medida de análisis descriptivos y de estudios de soporte, como el estudio NOBLE en pacientes trasplantados. En consecuencia, aunque el beneficio observado es coherente con el mecanismo de acción y con el conjunto del programa clínico, la solidez de la evidencia es mayor para la reducción de la proteinuria que para la preservación de la función renal a largo plazo o para establecer conclusiones firmes en subgrupos específicos.

En relación con la seguridad, el perfil de pegcetacoplán puede considerarse manejable y los datos disponibles sugieren que fue en general, bien tolerado. La base de datos específica en GC3 e IC-MPGN primaria sigue siendo limitada, ya que el periodo aleatorizado y controlado del estudio pivotal comprendió 63 pacientes expuestos a pegcetacoplán y 61 a placebo durante 26 semanas. Aunque se dispone de información adicional procedente del periodo abierto, de los estudios de apoyo y extensión, estos datos son no controlados y su capacidad para atribuir causalidad a acontecimientos adversos concretos es limitada. Se dispone además de experiencia de seguridad en otras indicaciones, especialmente en hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), donde los EA más destacados fueron diarrea y reacciones en el lugar de la perfusión/inyección. En la indicación renal no se identificaron nuevas señales de seguridad, si bien la información a largo plazo continúa siendo escasa y persisten incertidumbres sobre aspectos como infecciones graves, hipersensibilidad grave, inmunogenicidad, neoplasias y alteraciones hematológicas o los posibles efectos a largo plazo de la acumulación de polietilenglicol (PEG). En este contexto, se han previsto estudios adicionales de seguimiento a largo plazo para continuar caracterizando la seguridad del medicamento.

Para pegcetacoplán, se observó una mayor frecuencia global de infecciones e infestaciones durante el periodo controlado del estudio pivotal, junto con una mayor notificación de nasofaringitis, gripe y tos, además de pirexia, náuseas, fatiga y lesión renal aguda. Dado que la inhibición del complemento puede aumentar el riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas, la vacunación frente a este tipo de microorganismos fue obligatoria antes de la aleatorización; pese a ello, en el ensayo pivotal no se notificaron infecciones graves por bacterias encapsuladas.

La ampliación de indicación de pegcetacoplán se acompaña de compromisos posautorización recogidos en el plan de gestión de riesgos (RMP). En concreto, el titular se ha comprometido a generar datos adicionales de seguridad y eficacia a largo plazo en pacientes con GC3 o IC-MPGN primaria, incluyendo el estudio de extensión APL2-C3G-314, así como un estudio fase 4 multicéntrico/multinacional en práctica clínica real.

Actualmente, las principales recomendaciones internacionales para la GC3 y la IC-MPGN primaria siguen basándose fundamentalmente en medidas de soporte aplicables a las glomerulonefritis, incluyendo bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA/ARA-II, uso de iSGLT2 en pacientes con proteinuria ≥200 mg/g y, en determinados pacientes, añadir tratamiento inmunosupresor con CS, MMF o ciclofosfamida. En caso de fracaso, en los pacientes con GC3 como tratamiento de segunda línea puede considerarse eculizumab en situaciones seleccionadas, aunque su beneficio no está claramente establecido. Estas recomendaciones se apoyan en gran medida en estudios retrospectivos y en

opinión de expertos, ya que las guías KDIGO de 2021 (12) son previas a la disponibilidad de estudios recientes con tratamientos dirigidos.

Iptacopán, medicamento aprobado recientemente para el tratamiento de pacientes adultos con GC3, ha demostrado beneficio clínico en la reducción de la proteinuria respecto a placebo.

Aunque tradicionalmente la inmunosupresión convencional se ha considerado de eficacia limitada en la glomerulopatía C3, datos observacionales más recientes sugieren un posible beneficio clínico de la combinación de CS y MMF. En un estudio retrospectivo coordinado por el Grupo Español para el Estudio de las Enfermedades Glomerulares (GLOSEN), muestra que los pacientes tratados con CS y MMF presentaron mayores tasas de remisión y una menor probabilidad de progresión a insuficiencia renal que aquellos que recibieron otros inmunosupresores, eculizumab o tratamiento conservador. En concreto, en el grupo tratado con CS y MMF, la tasa de remisión fue del 79% y la de insuficiencia renal del 14%, frente al 24% y 59% con otros inmunosupresores, 33% y 67% con eculizumab, y 18% y 65% con tratamiento conservador (48). Estos resultados, aunque apoyan el papel de la combinación de CS y MMF como una de las principales alternativas terapéuticas empleadas, deben interpretarse con cautela por las limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo y no comparativo.

En las terapias dirigidas al complemento, el uso de eculizumab se ha descrito en pacientes con GC3 y resultados variables (37-40). 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 muy seleccionados (37-40). Estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que proceden fundamentalmente de casos clínicos y series de casos.

Respecto a iptacopán, en el ensayo pivotal APPEAR-C3G mostró superioridad frente a placebo en la reducción de la proteinuria a los 6 meses, con una diferencia relativa del 35,1% (IC95% 13,8 a 51,1) en la UPCR. También se observó una mayor proporción de pacientes que alcanzaron la variable compuesta renal, sin diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la variación de la TFGe durante ese periodo (49). Estos resultados demuestran un efecto favorable sobre la proteinuria, aunque con incertidumbre sobre su repercusión en la función renal a corto plazo.

También debe tenerse en cuenta la etiología de la enfermedad en la valoración del tratamiento, ya que las formas asociadas a alteraciones genéticas en los genes reguladores del complemento suelen mostrar una respuesta limitada a la inmunosupresión convencional (48). En este contexto, pegcetacoplán podría considerarse una alternativa terapéutica tras la optimización del tratamiento nefroprotector. Sin embargo, la evidencia disponible no permite establecer conclusiones firmes sobre una eficacia diferencial de pegcetacoplán según el perfil genético, ni afirmar que pueda prescindirse sistemáticamente de un tratamiento inmunosupresor previo, ya que en los estudios clínicos los pacientes recibían tratamiento estable y optimizado, con uso frecuente de inmunosupresores concomitantes.

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

Conclusión

Pegcetacoplán es el primer medicamento autorizado formalmente para el tratamiento de la glomerulopatía C3 (GC3) y de la glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por inmunocomplejos (IC-MPGN) primaria con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), a menos que el tratamiento con un inhibidor del SRA no se tolere o esté contraindicado en pacientes de 12 a 17 años, una enfermedad renal rara y progresiva, y además cuenta también con indicación en pacientes adultos.

La eficacia de pegcetacoplán en pacientes adolescentes de 12 a 17 años y adultos con GC3 o IC-MPGN primaria se sustenta fundamentalmente en el estudio pivotal VALIANT, ensayo fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con

placebo a 26 semanas, y se apoya además en los estudios NOBLE, DISCOVERY y el estudio de extensión VALE. En VALIANT se incluyeron 124 pacientes, 63 asignados a pegcetacoplán y 61 a placebo, sobre tratamiento estable y optimizado; el 91,1% recibía bloqueo del sistema renina-angiotensina y el 71,8% tratamiento inmunosupresor concomitante. El estudio demostró superioridad frente a placebo en la reducción de la proteinuria, con una reducción relativa de la UPCR del 68,1% a la semana 26, así como una mayor proporción de pacientes que alcanzaron la variable renal compuesta. La interpretación del efecto sobre la función renal debe ser prudente, ya que la evaluación jerárquica se interrumpió al no alcanzarse significación estadística en la puntuación de actividad histológica de la GC3, por lo que los resultados posteriores, incluida la TFGe, no pueden considerarse confirmatorios.

La brevedad del periodo controlado constituye la principal limitación del estudio, y en este contexto, la reducción de la proteinuria, de forma aislada, no puede considerarse una variable intermedia subrogada suficientemente validada y robusta para establecer la eficacia de pegcetacoplán sobre la progresión de la enfermedad. Sería deseable disponer, al menos, de una demostración concomitante de beneficio sostenido sobre la TFGe.

La extrapolación de los resultados de VALIANT a la población diana puede considerarse razonable, aunque con algunas limitaciones. El estudio incluyó pacientes con enfermedad activa, proteinuria ≥1 g/día y TFGe ≥30 mL/min/1,73 m², por lo que la aplicabilidad de los resultados a pacientes con insuficiencia renal grave o con menor grado de proteinuria es incierta. Además, la población estudiada estuvo tratada de forma concomitante con medidas de soporte y otros tratamientos de base, ya que el 91,1% recibía bloqueo del sistema renina-angiotensina y el 71,8% inmunosupresores; no obstante, la reducción de la proteinuria fue globalmente consistente en los análisis por subgrupos, incluido el definido por uso de inmunosupresión, si bien estos análisis deben interpretarse con cautela por su carácter exploratorio. En la población con recurrencia postrasplante, la extrapolación sigue siendo más limitada, dado que solo 9 de 124 pacientes (7%) del estudio pivotal eran trasplantados, aunque esta evidencia se ve complementada por los datos del estudio fase II NOBLE.

En cuanto a la tolerabilidad, el perfil de seguridad observado con pegcetacoplán en GC3 e IC-MPGN primaria fue, en general, manejable y consistente con el perfil de seguridad previamente conocido del fármaco, incluida la experiencia en hemoglobinuria paroxística nocturna. En el estudio VALIANT, la incidencia de acontecimientos adversos, de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento y de acontecimientos adversos graves fue similar a la observada con placebo, sin que se notificaran infecciones graves por bacterias encapsuladas ni episodios de rechazo o pérdida del injerto. Sin embargo, la evidencia disponible sigue siendo limitada por el reducido tamaño de la base de datos en esta indicación y por la escasez de datos comparativos a largo plazo; aunque los estudios de apoyo y las extensiones en curso no han identificado por el momento nuevas señales de seguridad, será necesario confirmar este perfil con un seguimiento más prolongado y con los estudios posautorización.

Pegcetacoplán ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de entre 12 y 17 años con glomerulopatía C3 (GC3) o glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos (IC-MPGN) primaria en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), a menos que el tratamiento con un inhibidor del SRA no se tolere o esté contraindicado. En el tratamiento de GC3 no puede establecerse la eficacia relativa de pegcetacoplán frente a iptacopán ni frente al tratamiento inmunosupresor (CS y/o MMF), debido a la ausencia de comparaciones directas o indirectas válidas y a las diferencias en las poblaciones incluidas en los estudios. En VALIANT, pegcetacoplán mostró superioridad frente a placebo con una reducción relativa de la UPCR del 68,1% a la semana 26, en una población en la que el 91,1% recibía bloqueo del sistema renina-angiotensina y el 71,8% tratamiento inmunosupresor concomitante, observándose un efecto globalmente consistente en los análisis por subgrupos (pacientes trasplantados, adolescentes y pacientes con IC-MPGN), aunque sin test de interacción. Por su parte, en APPEAR-C3G, iptacopán mostró frente a placebo una reducción relativa de la UPCR del 35,1% a los 6 meses en adultos con GC3.

En términos de conveniencia, debe tenerse en cuenta la vía de administración de estas alternativas, (reflejada en la tabla A1 del anexo) sin que este aspecto resulte un factor determinante para la toma de decisiones.

En pacientes con GC3 o IC-MPGN primaria que presentan proteinuria >1 g/día, TFGe >30 ml/min/1,73 m^2, y que han recibido tratamiento con inhibidores del SRA e iSGLT2 así como tratamiento con glucocorticoides y micofenolato durante 6 meses, pegcetacoplán puede representar una opción.

En conclusión, y pese a las limitaciones previamente señaladas, pegcetacoplán constituye una opción terapéutica adicional para estas enfermedades raras y progresivas, asociadas a una elevada tasa de progresión a enfermedad renal terminal. Su relevancia es particularmente destacable en pacientes pediátricos (de 12 a 17 años) y para pacientes con IC-MPGN, al tratarse de la única alternativa actualmente aprobada para estos grupos. La evidencia disponible demuestra un efecto en la reducción de la proteinuria; sin embargo, 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, los Laboratorios Titulares de los comparadores, 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]	Pegcetacoplán [41]	Iptacopán[55]	Micofenolato mofetilo (± glucocorticoides) [56-59]
Presentación	Comprimidos orales, diferentes dosis según comercialización	Solución para perfusión 1.080 mg/20 ml en vial (54 mg/ml), para administración por vía subcutánea.	Cápsula dura 200 mg	Comprimido recubierto 250 y 500 mg Capsulas duras 250 mg Polvo para suspensión oral 1g/5 ml Polvo para concentrado para solución para perfusión 500 mg
Posología	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. 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. La dosis máxima tolerada puede ser inferior a la dosis máxima indicada en ficha técnica, especialmente en pacientes normotensos o con función renal comprometida.	En adultos con GC3 o IC-MPGN primaria, 1.080 mg por vía subcutánea dos veces por semana (día 1 y día 4). En adolescentes de 12 a 17 años, la dosis se ajusta al peso corporal: - ≥50 kg: 1.080 mg dos veces por semana; - 35 a <50 kg: 648 mg primera dosis, 810 mg segunda dosis y 810 mg dos veces por semana de mantenimiento; - 30 a <35 kg: 540 mg primera y segunda dosis y 648 mg dos veces por semana de mantenimiento. Puede administrarlo un profesional sanitario, el paciente o el cuidador tras entrenamiento adecuado.	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. 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.	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).

		El diagnóstico de recurrencia de GC3 o IC-MPGN primaria postrasplante se debe realizar basándose en una biopsia de aloinjerto renal. La recurrencia de la GC3 o de la IC-MPGN primaria se puede detectar en una biopsia postrasplante sistemática; de lo contrario, se debe realizar una biopsia cuando los signos clínicos indiquen la recidiva de la enfermedad	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 con GC3 recurrente después del trasplante es limitada. 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). 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.	
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 y adolescentes de 12 a 17 años con glomerulopatía C3 (GC3) o glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos (IC-MPGN) primaria en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina, salvo intolerancia o contraindicación.	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	**Muy frecuentes**: mareo, visión borrosa, tos, náuseas, astenia **Frecuentes**: depresión, cefalea, mareo, síncope, trastorno del gusto, dolor torácico, trastornos del ritmo cardiaco, angina de pecho, taquicardia, hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), disnea, diarrea, dolor abdominal, erupción, hipersensibilidad/angioedema, fatiga, hiperpotasemia, aumentos en la creatinina sérica, vértigo, anemia,	**Muy frecuentes**: cefalea, diarrea, náuseas, lesión renal aguda, pirexia, reacciones en el lugar de la perfusión, gripe e infecciones del tracto respiratorio superior. **Frecuentes**: tos, epistaxis, dolor en una extremidad, mialgia, fatiga, infección del tracto urinario, infecciones oportunistas, neumonía, trombocitopenia, neutropenia, hipopotasemia.	**Muy frecuentes**: infecciones del tracto respiratorio superior (12,9%). **Frecuente**: infección neumocócica (grave: 1%).	**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. **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, disminución del apetito, esofagitis, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hiperplasia gingival, íleo, 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).	Inicio bajo supervisión de un profesional sanitario con experiencia; posible autoadministración y perfusión en domicilio	Administración en domicilio (presentación oral).	Administración en domicilio (presentaciones orales) y en centros

		tras buena tolerancia y entrenamiento.		sanitarios (presentaciones para vía IV).
Conveniencia	Administración oral. Disponibilidad de múltiples dosis que facilita la titulación individualizada. 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.	Administración subcutánea mediante sistema de bomba de perfusión. Se dispone de datos limitados relativos al uso de pegcetacoplán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos; se recomienda mantener la anticoncepción durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de la última dosis. Se desconoce si pegcetacoplán se excreta en la leche materna; aunque los datos en animales sugieren una excreción baja en leche, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento. No se dispone de datos en humanos ni en animales sobre el efecto de pegcetacoplán sobre la fertilidad; en estudios de toxicidad en monos no se observaron alteraciones microscópicas en los órganos reproductores.	Administración oral, con o sin alimentos. 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. 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. 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.	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.
Otras características diferenciales	Requieren monitorización periódica de potasio, creatinina y presión arterial tras cada ajuste de dosis.	Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este medicamento ya que contiene sorbitol. Puede producirse una interferencia entre los reactivos de sílice de las pruebas de coagulación y pegcetacoplán que dé lugar a		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 cuando

		una prolongación artificial del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa); por lo tanto, debe evitarse el uso de reactivos de sílice en las pruebas de coagulación.		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.

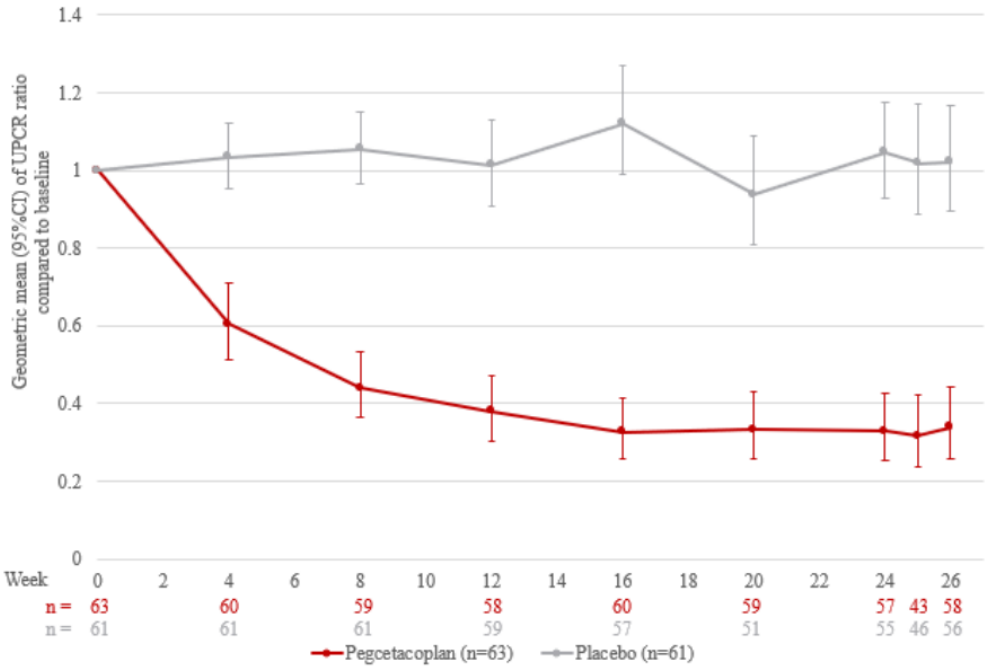
Tabla A2. Resultados de eficacia con pegcetacoplán frente a placebo durante el periodo de 26 semanas de tratamiento, ensayo VALIANT.

Resumen de la eficacia del ensayo VALIANT a las 26 semanas					
Variable	**Pegcetacoplán (n = 63)**	**Placebo (n = 61)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Riesgo Relativo (IC 95%)**	**p**
Variable principal					
Razón logarítmica de UPCR respecto al basal Media de MC (IC 95%)	-1,115 (-1,381 a -0,849)	0,029 (-0,090 a 0,148)	-1,144 (-1,437 a -0,849)	-	<0,0001
Medias geométricas UPCR respecto al basal (IC 95%)	0,328 (0,251 a 0,428)	1,029 (0,914 a 1,159)	0,319 (0,238 a 0,427)	-	
Variables secundarias					
Proporción de participantes que alcanzaron la variable compuesta renal (IC 95%)	0,490 (0,250 a 0,735)	0,034 (0,006 a 0,158)	0,456 (0,212 a 0,700)	14,4 (3,7 a 56,9)	<0,0001
Proporción de participantes con una reducción ≥ 50% en UPCR respecto al basal (IC 95%)	0,568 (0,312 a 0,793)	0,041 (0,009 a 0,164)	0,527 (0,292 a 0,762)	12,0 (4,0 a 36,1)	<0,0001
Cambio en la puntuación histológica de actividad de la enfermedad en biopsia respecto a basal Media de MC (IC 95%)	-3,482 (-4,721 a -2,244)	-2,480 (-3,775 a -1,186)	-1,002 (-2,803 a 0,789)	-	0,2753
Proporción de participantes con disminución de la tinción de C3c en biopsia respecto a basal	0,908 (0,651 a 0,981)	0,265 (0,079 a 0,602)	0,643 (0,414 a 0,872)	6,2 (2,4 a 15,9)	<0,0001*
Cambio en TFGe respecto a basal Media de MC (IC 95%)	-1,497 (-5,892 a 2,899)	-7,808 (-11,570 a -4,047)	6,312 (0,501 a 12,122)	-	0,0333*

* La estrategia jerárquica de contraste se interrumpió en la tercera variable secundaria clave, correspondiente al cambio en la puntuación de actividad del índice histológico de GC3.

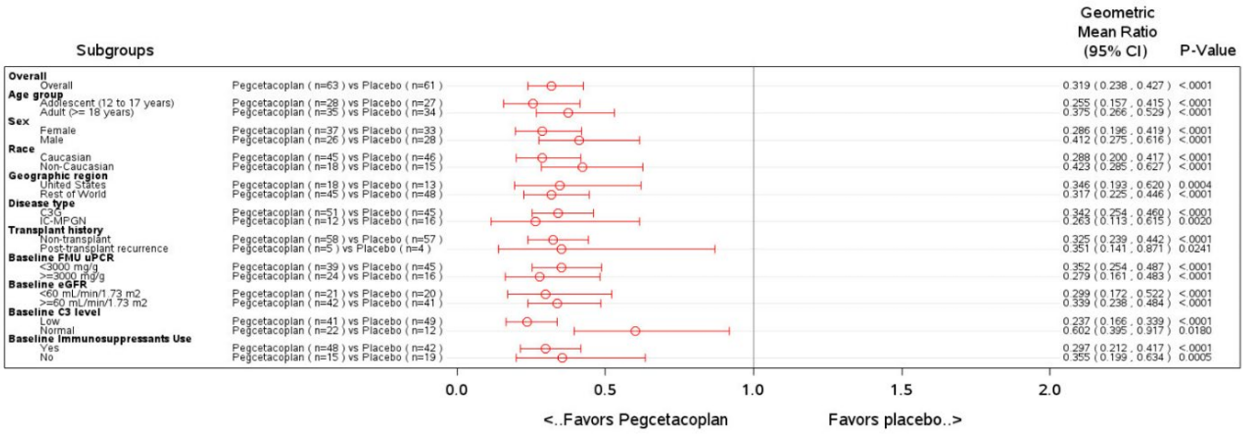
MC = Mínimos cuadrados

Figura 1A. Variación respecto al valor basal de la UPCR en el periodo del análisis comparativo.



El análisis se llevó a cabo utilizando un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés) en la población ITT. La amplitud de los IC no se ajustó por multiplicidad.

Figura 2A. Análisis de subgrupos del cambio de la UPCR respecto al basas en la semana 26.



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. 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. 2024 Sep 21;10(1):17-28. doi: 10.1016/j.ekir.2024.09.017. PMID: 39810761; PMCID: PMC11725974.

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 - Aspaveli (pegcetacoplan) Treatment of C3 glomerulopathy with or without immune complexes - 12 December 2025 - EMA/OD/0000275225 - Committee for Orphan Medicinal Product - Aspaveli, INN-pegcetacoplan. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/aspaveli-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf-0

7. Wong K, Pitcher D, Braddon F, Downward L, Steenkamp R, Annear N, Barratt J, Bingham C, Chrysochou C, Coward RJ, Game D, Griffin S, Hall M, Johnson S, Kanigicherla D, Karet Frankl F, Kavanagh D, Kerecuk L, Maher ER, Moochhala S, Pinney J, Sayer JA, Simms R, Sinha S, Srivastava S, Tam FWK, Turner AN, Walsh SB, Waters A, Wilson P, Wong E, Taylor CM, Nitsch D, Saleem M, Bockenhauer D, Bramham K, Gale DP; RaDaR consortium. Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. Lancet. 2024 Mar 30;403(10433):1279-1289. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02843-X. Epub 2024 Mar 13. Erratum in: Lancet. 2025 Apr 5;405(10485):1146. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00622-1. PMID: 38492578; PMCID: PMC11750427.

8. Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Cavero T, Praga M. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. Nephron. 2020;144(6):272-280. doi: 10.1159/000507254. Epub 2020 May 5. PMID: 32369815.

9. Sethi S, Vrana JA, Fervenza FC, Theis JD, Sethi A, Kurtin PJ, Zhang Y, Smith RJH. Characterization of C3 in C3 glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant. 2017 Mar 1;32(3):459-465. doi: 10.1093/ndt/gfw290. PMID: 27507892.

10. 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.

11. Corvillo F, Okrój M, Nozal P, Melgosa M, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M. Nephritic Factors: An Overview of Classification, Diagnostic Tools and Clinical Associations. Front Immunol. 2019 Apr 24;10:886. doi: 10.3389/fimmu.2019.00886. PMID: 31068950; PMCID: PMC6491685.

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. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. Nat Rev Nephrol. 2015 Jan;11(1):14-22. doi: 10.1038/nrneph.2014.217. Epub 2014 Dec 2. PMID: 25447133.

14. Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? Nephrol Dial Transplant. 2012 Dec;27(12):4288-94. doi: 10.1093/ndt/gfs288. Epub 2012 Jul 13. Erratum in: Nephrol Dial Transplant. 2013 Apr;28(4):1059. PMID: 22798508.

15. Noris M, Donadelli R, Remuzzi G. Autoimmune abnormalities of the alternative complement pathway in membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy. Pediatr Nephrol. 2019 Aug;34(8):1311-1323. doi: 10.1007/s00467-018-3989-0. Epub 2018 Jun 9. PMID: 29948306.

16. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. N Engl J Med. 2012 Mar 22;366(12):1119-31. doi: 10.1056/NEJMra1108178. PMID: 22435371.

17. Iatropoulos P, Noris M, Mele C, Piras R, Valoti E, Bresin E, Curreri M, Mondo E, Zito A, Gamba S, Bettoni S, Murer L, Fremeaux-Bacchi V, Vivarelli M, Emma F, Daina E, Remuzzi G. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. Mol Immunol. 2016 Mar;71:131-142. doi: 10.1016/j.molimm.2016.01.010. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26895476.

18. 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.

19. Garam N, Prohászka Z, Szilágyi Á, Aigner C, Schmidt A, Gaggl M, Sunder-Plassmann G, Bajcsi D, Brunner J, Dumfarth A, Cejka D, Flaschberger S, Flögelova H, Haris Á, Hartmann Á, Heilos A, Mueller T, Rusai K, Arbeiter K, Hofer J, Jakab D, Sinkó M, Szigeti E, Bereczki C, Janko V, Kelen K, Reusz GS, Szabó AJ, Klenk N, Kóbor K, Kojc N, Knechtelsdorfer M, Laganovic M, Lungu AC, Meglic A, Rus R, Kersnik-Levart T, Macioniene E, Miglinas M, Pawłowska A, Stompór T, Podracka L, Rudnicki M, Mayer G, Romana Rysava, Reiterova J, Saraga M, Tomáš Seeman, Zieg J, Sládková E, Szabó T, Capitanescu A, Stancu S, Tisljar M, Galesic K, Tislér A, Vainumäe I, Windpessl M, Zaoral T, Zlatanova G, Csuka D. C4 nephritic factor in patients with immune-complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis and C3-glomerulopathy. Orphanet J Rare Dis. 2019 Nov 8;14(1):247. doi: 10.1186/s13023-019-1237-8. PMID: 31703608; PMCID: PMC6839100.

20. Garam N, Prohászka Z, Szilágyi Á, Aigner C, Schmidt A, Gaggl M, Sunder-Plassmann G, Bajcsi D, Brunner J, Dumfarth A, Cejka D, Flaschberger S, Flögelova H, Haris Á, Hartmann Á, Heilos A, Mueller T, Rusai K, Arbeiter K, Hofer J, Jakab D, Sinkó M, Szigeti E, Bereczki C, Janko V, Kelen K, Reusz GS, Szabó AJ, Klenk N, Kóbor K, Kojc N, Knechtelsdorfer M, Laganovic M, Lungu AC, Meglic A, Rus R, Kersnik-Levart T, Macioniene E, Miglinas M, Pawłowska A, Stompór T, Podracka L, Rudnicki M, Mayer G, Rysava R, Reiterova J, Saraga M, Seeman T, Zieg J, Sládková E, Szabó T, Capitanescu A, Stancu S, Tisljar M, Galesic K, Tislér A, Vainumäe I, Windpessl M, Zaoral T, Zlatanova G, Csuka D. Validation of distinct pathogenic patterns in a cohort of membranoproliferative glomerulonephritis patients by cluster analysis. Clin Kidney J. 2019 Jun 21;13(2):225-234. doi: 10.1093/ckj/sfz073. PMID: 32296528; PMCID: PMC7147314.

21. 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.

22. Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. Kidney Int. 2012 Mar;81(5):434-41. doi: 10.1038/ki.2011.399. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22157657; PMCID: PMC4428602.

23. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. Semin Nephrol. 2011 Jul;31(4):341-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.005. PMID: 21839367.

24. Meuleman MS, Roquigny J, Brousse R, El Sissy C, Durieux G, Quintrec ML, Van Huyen JD, Frémeaux-Bacchi V, Chauvet S. Acquired and genetic determinants of disease phenotype and therapeutic strategies in C3 glomerulopathy and immunoglobulin-associated MPGN. Nephrol Dial Transplant. 2025 Apr 28;40(5):842-851. doi: 10.1093/ndt/gfae245. PMID: 39537192.

25. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. Nat Rev Nephrol. 2010 Aug;6(8):494-9. doi: 10.1038/nrneph.2010.85. Epub 2010 Jul 6. PMID: 20606628.

26. 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.

27. 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.

28. 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%C2%BF464

29. Lomax-Browne HJ, Medjeral-Thomas NR, Barbour SJ, Gisby J, Han H, Bomback 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.

30. Nakagawa N, Mizuno M, Kato S, Maruyama S, Sato H, Nakaya I, Sugiyama H, Fujimoto S, Miura K, Matsumura C, Gotoh Y, Suzuki H, Kuroki A, Yoshino A, Nakatani S, Hiromura K, Yamamoto R, Yokoyama H, Narita I, Isaka Y. Demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis in Japan: A retrospective analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry. PLoS One. 2021 Sep 14;16(9):e0257397. doi: 10.1371/journal.pone.0257397. PMID: 34520493; PMCID: PMC8439563.

31. Caravaca-Fontán F, Fakhouri F, Pickering MC, Lionikaite V, Baird A, Horneff R, López-Lázaro L, Quintana-Gallardo L, Rich C. Clinical Presentation, Treatment Patterns, Burden of Disease, and the Association of Proteinuria with Clinical Outcomes in C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Systematic Review. Nephron. 2026;150(1):25-40. doi: 10.1159/000548245. Epub 2025 Sep 19. PMID: 40971335; PMCID: PMC12795539.

32. Masoud S, Wong K, Pitcher D, Downward L, Proudfoot C, Webb NJA; RaDaR Consortium; Wong EKS, Gale DP. Quantifying association of early proteinuria and estimated glomerular filtration rate changes with long-term kidney failure in C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis using the United Kingdom RaDaR Registry. Kidney Int. 2025 Sep;108(3):455-469. doi: 10.1016/j.kint.2025.06.003. Epub 2025 Jun 27. PMID: 40582408.

33. Caravaca-Fontán F, Toledo-Rojas R, Huerta A, Pérez-Canga JL, Martínez-Miguel P, Miquel R, Da Silva I, Verdalles Ú, Albornoz M, Durán López CM, Mon C, Fernández-Juárez G, Praga M; C3G study group from the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases. Comparative Analysis of Proteinuria and Longitudinal Outcomes in Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. Kidney Int Rep. 2025 Jan 18;10(4):1223-1236. doi: 10.1016/j.ekir.2025.01.024. PMID: 40303231; PMCID: PMC12034854.

34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.

35. 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, Ibernon M, Rodríguez Gómez A, Miquel R, Sierra M, Mascarós V, Luzardo L, Papasotiriou 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. Bomback 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.

41. Ficha Técnica de pegcetacoplán (Aspaveli®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_es.pdf

42. Aspaveli EMEA/H/C/005553/EMAVR0000248937. Assessment Report – Variation. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aspaveli-ema-vr0000248937-epar-assessment-report-variation_en.pdf

43. Fakhouri F, Bomback AS, Ariceta G, Delmas Y, Dixon BP, Gale DP, Greenbaum LA, Han SH, Isbel N, Le Quintrec M, Licht C, Mastrangelo A, Mizuno M, Neves de Holanda MI, Pickering MC, Remuzzi G, Van De Kar N, Vivarelli M, Walker PD, Wallace D, Zecher D, Francois C, Deschatelets P, Li L, Wang Z, Abad-Franch L, Kinnman N, López-Lázaro L, Szamosi J, Nester CM; VALIANT Trial Investigators Group. Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. N Engl J Med. 2025 Dec 4;393(22):2210-2220. doi: 10.1056/NEJMoa2501510. PMID: 41337715.

44. Bomback AS, Daina E, Remuzzi G, Kanellis J, Kavanagh D, Pickering MC, Sunder-Plassmann G, Walker PD, Wang Z, Ahmad Z, Fakhouri F. Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Kidney Transplant Recipients With Recurrent Complement 3 Glomerulopathy or Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. Kidney Int Rep. 2024 Oct 10;10(1):87-98. doi: 10.1016/j.ekir.2024.09.030. PMID: 39810766; PMCID: PMC11725963.

45. Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L, Rajan S, Ke C, Zhang Y, Li L. 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 Aug 25;8(11):2284-2293. doi: 10.1016/j.ekir.2023.08.033. PMID: 38025230; PMCID: PMC10658235.

46. 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/guidelineclinical-investigation-medicinal-products-prevent-developmentslow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf

47. Nester C, Decker DA, Meier M, Aslam S, Bomback AS, Caravaca-Fontán F, Cook TH, Feldman DL, Fremeaux-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.0000000000000505. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38829708; PMCID: PMC11390019.

48. 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, Lumbreras 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.

49. Kavanagh D, Bomback 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.

50. 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, Ruggenenti P, La Manna G, Comai G, Vidal E, Silecchia V, Pasini A, Ranghino A, Cingolani A, Donati G, Giovanella 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.

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. Ficha Técnica de iptacopán (Fabhalta®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_es.pdf

56. Ficha técnica de Micofenolato de mofetilo comprimidos recubiertos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/80224/FT_80224.pdf

57. Ficha técnica de Cellcept cápsulas duras (micofenolato de mofetilo). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96005001/FT_96005001.html

58. Ficha técnica de Cellcept polvo para suspensión oral (micofenolato de mofetilo). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96005006/FT_96005006.html

59. 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

60. Vivarelli M, van de Kar N, Labbadia R, Diomedi-Camassei F, Thurman JM. A clinical approach to children with C3 glomerulopathy. Pediatr Nephrol. 2022 Mar;37(3):521-535. doi: 10.1007/s00467-021-05088-7. Epub 2021 May 18. PMID: 34002292.

61. Licht C, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy in children. In: Pediatric Nephrology. 2022. Springer Nature Switzerland, AG. pp 563–93.

62. Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties. Kidney Int. 2020 Nov;98(5):1135-1148. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.053. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32622830.