

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 217**

51 Int. Cl.:

A61P 7/00 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2019** **PCT/US2019/058846**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2020** **WO20092549**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2019** **E 19806353 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023** **EP 3873602**

54 Título: **Posología subcutánea y administración de anticuerpos anti-C5 para el tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)**

30 Prioridad:

30.10.2018 US 201862752563 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.06.2024

73 Titular/es:

ALEXION PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
121 Seaport Boulevard
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

VOLLES, LORI;
PRADHAN, RAJENDRA;
SHERIDAN, DOUGLAS, L.;
VALLEE, MARC y
GAO, XIANG

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 974 217 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Posología subcutánea y administración de anticuerpos anti-C5 para el tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

ANTECEDENTES

El sistema del complemento actúa junto con otros sistemas inmunológicos del cuerpo para defenderse contra la intrusión de patógenos celulares y víricos. Hay al menos 25 proteínas del complemento, que se encuentran como una colección compleja de proteínas plasmáticas y cofactores de membrana. Las proteínas plasmáticas constituyen aproximadamente el 10 % de las globulinas en el suero de los vertebrados. Los componentes del complemento realizan sus funciones defensivas inmunitarias interactuando en una serie de eventos de escisión enzimática y unión a membrana intrincados, pero precisos. La cascada del complemento da lugar a la producción de productos con funciones opsónicas, inmunorreguladoras y líticas. En The Manual Merck, 16.^a edición, por ejemplo, se proporciona un resumen conciso de las actividades biológicas asociadas con la activación del complemento.

Mientras que un sistema del complemento que funciona apropiadamente proporciona una defensa robusta contra microbios infecciosos, la inapropiada regulación o activación de las vías del complemento participa en la patogénesis de una variedad de trastornos, que incluyen hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La HPN es un trastorno ultrarraro impulsado por la activación crónica e incontrolada del complemento. La inflamación y el daño celular resultantes conducen a manifestaciones clínicas devastadoras de esta enfermedad.

La HPN es una afección en la que la actividad incontrolada del complemento conduce a complicaciones sistémicas, principalmente a través de hemólisis intravascular y activación plaquetaria (véase Socié G, et al., French Society of Haematology. Lancet. 1996;348(9027):573-577 y Brodsky, R., Blood. 2014;124(18):2804-2811). La hemólisis intravascular persistente puede ser desencadenada por diversos estresores, tales como infección o ejercicio físico, que conducen a la contracción del músculo liso (hemoglobina libre), anemia crónica y un riesgo elevado de tromboembolia grave. La tromboembolia, como la causa más común de mortalidad en los pacientes con HPN, puede conducir a hipertensión pulmonar y a lesión orgánica específica de órganos vitales, tales como el hígado, los riñones, el cerebro y los intestinos (Hillmen, P., et al, Am. J. Hematol. 2010;85(8):553-559). Debido a estos procesos patológicos adversos, los pacientes con HPN tienen una calidad de vida (QoL) reducida, que puede incluir cansancio debilitante, dolor crónico, mala función física, disnea, dolor abdominal, disfunción eréctil, una necesidad de anticoagulación, transfusiones de sangre y, en algunos casos, una necesidad de diálisis (Weitz, IC., et al., Thromb Res. 2012;130(3):361-368).

Los pacientes con HPN corren un riesgo considerable de morbilidad y mortalidad. Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar métodos de tratamiento mejorados de pacientes con HPN. Se puede encontrar información relevante, entre otros, en:

documento de patente WO2017/123636;

Röth (2018) Blood Adv. 2(17):2176-2185; y

Risitano (2018); Am. J. Hematol. 93:564-577.

SUMARIO

En el presente documento se proporciona un anticuerpo anti-C5 para su uso en un método de tratamiento de HPN en un paciente humano, en donde el anticuerpo anti-C5 comprende un polipéptido de cadena pesada como se expone en SEQ ID NO: 14 y un polipéptido de cadena ligera como se expone SEQ ID NO: 11, y se administra por vía subcutánea en dosis entre 400 mg y 600 mg. En una realización, el paciente ha sido tratado previamente con eculizumab (Soliris®).

Un anticuerpo anti-C5 a modo de ejemplo es ravulizumab (también conocido como Ultomiris™, ALXN1210 y anticuerpo BNJ441), que comprende las cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en SEQ ID NO: 14 y 11, respectivamente.

En una realización, el anticuerpo anti-C5 se administra por vía subcutánea a un paciente con HPN en dosis de 490 mg una vez cada semana (por ejemplo, durante dos semanas, tres semanas, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, 1 año, 2 años, 3 años, o crónicamente, por ejemplo, durante el resto de la vida del paciente).

En otra realización, el método de tratamiento de HPN comprende además administrar al paciente por vía intravenosa una dosis inicial (por ejemplo, una dosis de carga) del anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab), antes de la administración subcutánea del anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, dos semanas después). La dosis intravenosa del anticuerpo anti-C5 se puede basar en el peso del paciente. Por ejemplo, un paciente que pesa ≥ 40 a < 60 kg puede

ser administrado por vía intravenosa con 2400 mg del anticuerpo anti-C5 antes de ser tratado por vía subcutánea con el anticuerpo anti-C5, o un paciente que pesa ≥ 60 a < 100 kg puede ser administrado por vía intravenosa con 2700 mg del anticuerpo anti-C5 antes de ser tratado por vía subcutánea con el anticuerpo anti-C5. La dosis intravenosa (por ejemplo, 2400 mg o 2700 mg) del anticuerpo anti-C5 se puede administrar en el día 1 de un ciclo de administración, seguido por la administración subcutánea del anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, en dosis de 490 mg) en el día 15 del ciclo de administración y cada semana a partir de aquí (por ejemplo, durante dos semanas, tres semanas, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, 1 año, 2 años, 3 años, o crónicamente, por ejemplo, durante el resto de la vida del paciente).

En otra realización, el anticuerpo anti-C5 se administra a un paciente con HPN que pesa ≥ 40 a < 60 kg: (a) por vía intravenosa una vez en el día 1 del ciclo de administración en dosis de 2400 mg; y (b) por vía subcutánea en el día 15 del ciclo de administración y cada semana a partir de aquí en dosis de 490 mg.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5 se administra a un paciente con HPN que pesa ≥ 60 a < 100 kg: (a) por vía intravenosa una vez en el día 1 del ciclo de administración en dosis de 2700 mg; y (b) por vía subcutánea en el día 15 del ciclo de administración y cada semana a partir de aquí en dosis de 490 mg.

En una realización, el anticuerpo anti-C5 es ravulizumab formulado para administración subcutánea, en donde la formulación para administración subcutánea comprende 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. La formulación para administración subcutánea puede consistir en 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 es ravulizumab formulado para administración subcutánea, en donde la formulación para administración subcutánea comprende 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. La formulación para administración subcutánea puede consistir en 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Ravulizumab para administración subcutánea se puede formular a un pH de 7,4.

La administración subcutánea de un anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab) según los métodos descritos en el presente documento se puede llevar a cabo por cualquier medio adecuado. Además, un profesional médico puede administrar por vía subcutánea el anticuerpo anti-C5 o autoadministrarse. En una realización, el anticuerpo anti-C5 se administra por vía subcutánea usando un sistema de administración corporal (SAC). Ravulizumab para administración subcutánea se puede suministrar en cartuchos de 3,5 ml de un solo uso. Cada cartucho de ravulizumab para administración subcutánea puede contener 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables, o puede contener 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Ravulizumab para administración subcutánea se puede formular como una disolución acuosa, concentrada y estéril sin conservantes (70 mg/ml) en un cartucho precargado de 3,5 ml de un solo uso diseñado para su uso en un sistema de administración corporal de un solo uso.

En una realización, un ciclo de administración es 10 semanas totales de tratamiento. En otra realización, el anticuerpo anti-C5 se administra por vía subcutánea en dosis de 490 mg una vez a la semana después del ciclo de administración durante hasta 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 21 meses, dos años, o crónicamente durante el resto de la vida del paciente. En algunas realizaciones, los pacientes tratados según los métodos descritos en el presente documento han sido tratados previamente con un inhibidor del complemento. En una realización, el paciente ha sido tratado previamente con eculizumab. En una realización particular, el paciente ha sido tratado previamente durante al menos 6 meses con eculizumab. En otra realización, el paciente ha sido tratado previamente con eculizumab en dosis de 900 mg cada 2 semanas. En otra realización, el tratamiento empieza al menos dos semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente.

La eficacia del tratamiento proporcionado en el presente documento se puede evaluar usando cualquier medio adecuado. Para un paciente con HPN, el tratamiento puede producir al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en una reducción o cese del cansancio, dolor abdominal, disnea, anemia [hemoglobina < 10 g/dl], disfgia, dolor torácico y disfunción eréctil. El tratamiento da como resultado la inhibición terminal del complemento.

También se proporcionan kits adecuados para tratar hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en un paciente humano administrando por vía subcutánea una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-C5 en dosis entre 400 mg y 600 mg. Los kits incluyen una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo anti-C5 que comprende un polipéptido de cadena pesada como se expone en SEQ ID NO: 14 y un polipéptido de cadena ligera como se expone en SEQ ID NO: 11, tal como ravulizumab, un vehículo farmacéuticamente aceptable y una jeringa o un sistema de administración corporal (SAC). En una realización particular, el anticuerpo anti-C5 es ravulizumab.

Se proporciona además un dispositivo que comprende un cartucho precargado de ravulizumab para administración subcutánea envasado conjuntamente con un inyector corporal. El dispositivo puede ser estéril, de un solo uso, desechable y/o electromecánico. El inyector corporal puede comprender una aguja de calibre 29. El cartucho precargado puede ser un cartucho de 3,5 ml. En el dispositivo, ravulizumab para administración subcutánea

comprende 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables, o 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Ravulizumab para administración subcutánea puede consistir en 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables o en 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Ravulizumab para administración subcutánea se puede formular a un pH de aproximadamente 7,4.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

La **Figura 1** es un esquema que representa el diseño del estudio de no inferioridad de fase III de ravulizumab administrado por vía subcutánea frente a por vía intravenosa en pacientes adultos con HPN tratados actualmente con eculizumab.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La divulgación técnica que se expone a continuación puede, en algunos aspectos, ir más allá del alcance de las reivindicaciones. Los elementos de la divulgación que no entran en el ámbito de las reivindicaciones se proporcionan a título informativo.

I. Definiciones

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" o "paciente" (por ejemplo, un paciente que tiene hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)).

La hemoglobinuria paroxística nocturna es un trastorno hemolítico adquirido que ocurre lo más frecuentemente en adultos (Brodsky RA., Blood. 2015;126:2459-65). La enfermedad empieza con la expansión clónica de una célula madre hematopoyética que ha adquirido una mutación somática en el gen PIGA (Brodsky RA., Blood. 2014;124:2804-1). Por consiguiente, los glóbulos sanguíneos de HPN carecen de la proteína de anclaje de glucosilfosfatidilinositol (GPI) y son deficientes en las proteínas inhibidoras del complemento unidas a membrana CD55 y CD59. En ausencia de CD55, existe un aumento de la deposición de productos de escisión de la proteína del complemento C3 sobre superficies de la membrana de los glóbulos sanguíneos, conduciendo a su vez a la escisión de C5 en C5a y C5b. La patología y presentaciones clínicas en pacientes con HPN se deben a una activación incontrolada del complemento terminal.

C5a es una potente anafilotoxina, factor quimiotáctico y molécula activadora de células que media en múltiples actividades proinflamatorias y protrombóticas (Matis LA, et al., Nat. Med. 1995;1:839-42; Proding et al., Complement. En: Paul WE, editor. Fundamental immunology (4.^a ed). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 967-95). C5b recluta los componentes del complemento terminal C6, C7, C8 y C9 formando la molécula proinflamatoria y protrombótica de poros citolíticos C5b-9, un proceso que en circunstancias normales sería bloqueado en la membrana de los glóbulos rojos (RBC) por CD59. En pacientes con HPN, sin embargo, estas etapas finales avanzaron sin comprobación, culminando en la hemólisis y la liberación de hemoglobina libre, así como la activación de plaquetas (Hill, et al., Blood 2013; 121:4985-96). Los signos y síntomas de HPN se pueden atribuir a la escisión crónica e incontrolada del complemento C5, y a la liberación de C5a y C5b-9 que conducen a la hemólisis de RBC, que juntos dan como resultado (Hill, et al., Blood 2013; 121:4985-96; Brodsky RA., Blood. 2014;124:2804-1): liberación de hemoglobina libre intracelular y lactato deshidrogenasa (LDH) en circulación como una consecuencia directa de la hemólisis, unión irreversible a e inactivación de óxido nítrico (NO) por hemoglobina, e inhibición de la síntesis de NO; vasoconstricción e isquemia del lecho tisular debido a la ausencia de NO vasodilatador, así como posibles microtrombos que se manifiestan como dolor abdominal, disfagia y disfunción eréctil; activación de plaquetas; y estado proinflamatorio y protrombótico.

Una proporción considerable de pacientes con HPN sufren disfunción renal e hipertensión pulmonar (Hillmen, et al., Am J Hematol. 2010;85:553-9. [errata en Am J Hematol. 2010;85:911.]; Hill, et al., Br. J Haematol. 2012;158:409-14.; Hill, et al., Blood 2013; 121:4985-96). Los pacientes también sufren trombosis venosa o arterial en diversos sitios, que incluyen el abdomen o el sistema nervioso central (Brodsky RA., Blood. 2014;124:2804-1).

Como se usa en el presente documento, "tratamiento eficaz" se refiere al tratamiento que produce un efecto beneficioso, por ejemplo, mejora de al menos un síntoma de una enfermedad o trastorno. Tratamiento eficaz puede referirse al alivio de al menos un síntoma de HPN (por ejemplo, cansancio, dolor abdominal, disnea, anemia, disfagia, dolor torácico o disfunción eréctil). Un efecto beneficioso puede adoptar la forma de una mejoría con respecto al nivel basal, es decir, una mejoría con respecto a una medición u observación hecha antes del inicio de la terapia según el método.

El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un agente que proporciona el resultado biológico, terapéutico y/o profiláctico deseado. Ese resultado puede ser reducción, mejoría, paliación, disminución, retraso y/o alivio de uno o más de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema

biológico. En un ejemplo, una "cantidad eficaz" es la cantidad de anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, demostrada clínicamente que alivia al menos un síntoma de HPN (por ejemplo, cansancio, dolor abdominal, disnea, anemia, disfagia, dolor torácico o disfunción eréctil). Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones.

Como se usa en el presente documento, los términos "inducción" y "fase de inducción" se usan indistintamente y se refieren a la primera fase de tratamiento.

Como se usa en el presente documento, los términos "mantenimiento" y "fase de mantenimiento" se usan indistintamente y se refieren a la segunda fase de tratamiento. El tratamiento puede ser continuo, en tanto que se observe beneficio clínico o hasta que ocurra una toxicidad incontrolable o progresión de la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término "dosis de carga" se refiere a la dosis inicial administrada al paciente. Por ejemplo, una carga puede ser 2400 mg o 2700 mg. Las dosis de carga pueden ajustarse basándose en el peso corporal. Una dosis de carga se puede administrar por vía intravenosa al paciente. Una dosis de carga se puede administrar por vía subcutánea al paciente.

Como se usa en el presente documento, el término "dosis de mantenimiento" se refiere a una dosis administrada al paciente después de la dosis de carga. Por ejemplo, una dosis de mantenimiento puede ser una dosis de aproximadamente 400 mg, 405 mg, 410 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg o 600 mg. En una realización, la dosis de mantenimiento del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es 490 mg.

Como se usa en el presente documento, el término "nivel sérico mínimo" se refiere al nivel más bajo que el agente (por ejemplo, el anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo) o medicina está presente en el suero. A diferencia, un "nivel sérico pico" se refiere al nivel más alto del agente en el suero. El "nivel sérico promedio" se refiere al nivel medio del agente en el suero con el tiempo.

Las pautas de tratamiento descritas son suficientes para mantener concentraciones mínimas en suero particulares del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, el tratamiento mantiene una concentración mínima en suero del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, de 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, o 400 µg/ml o mayor. El tratamiento puede mantener una concentración mínima en suero del anticuerpo anti-C5 de 100 µg/ml o mayor, de 150 µg/ml o mayor, de 200 µg/ml o mayor, de 250 µg/ml o mayor, o de 300 µg/ml o mayor. El tratamiento puede mantener una concentración mínima en suero del anticuerpo anti-C5 de entre 100 µg/ml y 200 µg/ml, tal como de aproximadamente 175 µg/ml.

El anticuerpo anti-C5 se puede administrar al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener al menos 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg, 200 µg, 205 µg, 210 µg, 215 µg, 220 µg, 225 µg, 230 µg, 235 µg, 240 µg, 245 µg, 250 µg, 255 µg o 260 µg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente. El anticuerpo anti-C5 se puede administrar al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener entre 50 µg y 250 µg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente, tal como entre 100 µg y 200 µg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente, por ejemplo, aproximadamente 175 µg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente.

El anticuerpo anti-C5 se puede administrar al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener una concentración mínima de C5 libre. Por ejemplo, el anticuerpo anti-C5 se puede administrar al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener una concentración de C5 libre de 0,2 µg/ml, 0,3 µg/ml, 0,4 µg/ml, 0,5 µg/ml o inferior. El anticuerpo anti-C5 se puede administrar al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener una concentración de C5 libre entre 0,309 y 0,5 µg/ml. El tratamiento descrito en el presente documento puede reducir la concentración de C5 libre en más del 99 % durante todo el periodo de tratamiento, tal como en más del 99,5 % durante todo el periodo de tratamiento.

El término "anticuerpo" describe polipéptidos que comprenden al menos un sitio de unión al antígeno derivado de anticuerpo (por ejemplo, región VH/VL o Fv, o CDR). Los anticuerpos incluyen formas conocidas de anticuerpos. Por ejemplo, un anticuerpo puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo biespecífico o un anticuerpo quimérico. Un anticuerpo también puede ser un Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, Affibody®, nanocuerpo, o un anticuerpo de dominio. Un anticuerpo también puede ser de cualquiera de los siguientes isotipos: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD e IgE. Un anticuerpo puede ser un anticuerpo natural o puede ser un anticuerpo que ha sido alterado por una técnica de ingeniería de proteínas (por ejemplo, por mutación, delección, sustitución, conjugación con un resto distinto de anticuerpo). Por ejemplo, un anticuerpo puede incluir uno o más aminoácidos de

variante (en comparación con un anticuerpo natural), que cambia una propiedad (por ejemplo, una propiedad funcional) del anticuerpo. Por ejemplo, se conoce en la técnica numerosas de dichas alteraciones que afectan, por ejemplo, la semivida, la función efectora y/o las respuestas inmunitarias al anticuerpo en un paciente. El término anticuerpo también incluye construcciones polipeptídicas artificiales o modificadas genéticamente que comprenden al menos un sitio de unión al antígeno derivado de anticuerpo.

II. Anticuerpos anti-C5

Los anticuerpos anti-C5 descritos en el presente documento se unen al componente del complemento C5 (por ejemplo, C5 humano) e inhiben la escisión de C5 en los fragmentos C5a y C5b. Se pueden generar anticuerpos anti-C5 adecuados para su uso en la invención usando métodos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, se pueden usar anticuerpos anti-C5 reconocidos en la técnica. Eculizumab (también conocidos como Soliris®) es un anticuerpo anti-C5 que comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente, o fragmentos de unión al antígeno y variantes del mismo. Eculizumab se describe en el documento de patente PCT/US1995/005688 y la patente de EE. UU. n.º: 6.355.245. La región VH de eculizumab tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 7, y la región VL de eculizumab tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 8. Los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de eculizumab tienen las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 1, 2 y 3, respectivamente, y los CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de eculizumab tienen las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente.

Un ejemplo de anticuerpo anti-C5 es ravulizumab que comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 14 y 11, respectivamente. Ravulizumab (también conocido como Ultomiris™, BNJ441 y ALXN1210) se describe en el documento de patente PCT/US2015/019225 y la patente de EE. UU. n.º: 9.079.949. Los términos ravulizumab, Ultomiris™, BNJ441 y ALXN1210 se pueden usar indistintamente en todo este documento, pero todo se refiere al mismo anticuerpo. Ravulizumab se une selectivamente a la proteína C5 del complemento humano, inhibiendo su escisión en C5a y C5b durante la activación del complemento. Esta inhibición previene la liberación del mediador proinflamatorio C5a y la formación del complejo de ataque a membrana (MAC) citolítico formador de poros C5b-9 mientras que preserva los componentes proximales o tempranos de activación del complemento (por ejemplo, C3 y C3b) esenciales para la opsonización de microorganismos y la depuración de complejos inmunitarios.

La región VH de ravulizumab tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 12, y la región VL de ravulizumab tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 8. Los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de ravulizumab tienen las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de ravulizumab tienen las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente.

El anticuerpo BNJ421 es un anticuerpo anti-C5 que comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en SEQ ID NO: 20 y 11, respectivamente. BNJ421 (también conocido como ALXN1211) se describe en el documento de patente PCT/US2015/019225 y la patente de EE. UU. n.º 9.079.949.

La VH región de BNJ421 tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 12, y la región VL de BNJ421 tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 8. Los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de BNJ421 tienen las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de BNJ421 tienen las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente.

Los límites exactos de las CDR se han definido de forma diferente según diferentes métodos. Las posiciones de las CDR o regiones estructurales dentro de un dominio variable de la cadena ligera o pesada pueden ser como se define por Kabat et al. [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." Publicación NIH n.º 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]. En tales casos, las CDR se pueden denominar "CDR de Kabat" (por ejemplo, "LCDR2 de Kabat" o "HCDR1 de Kabat"). Las posiciones de las CDR de una región variable de la cadena ligera o pesada pueden ser como se definen por Chothia et al. (1989) Nature 342:877-883. Por consiguiente, estas regiones pueden denominarse "CDR de Chotia" (por ejemplo, "LCDR2 de Chotia" o "HCDR3 de Chotia"). Las posiciones de las CDR de las regiones variables de la cadena ligera y pesada pueden ser como se definen por una definición combinada de Kabat-Chothia. Estas regiones se pueden denominar "CDR combinadas de Kabat-Chothia". Thomas et al. [(1996) Mol Immunol 33(17/18):1389-1401] ejemplifican la identificación de límites de CDR según las definiciones de Kabat y Chothia.

Un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento comprende una cadena pesada CDR1 que comprende, o que consiste en, la siguiente secuencia de aminoácidos: GHIFSNIYWIQ (SEQ ID NO: 19). Un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento comprende una CDR2 de cadena pesada que comprende, o que consiste en, la siguiente secuencia de aminoácidos: EILPGSGHTEYTENFKD (SEQ ID NO:18). Un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGH
 TEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQG
 TLVTVSS (SEQ ID NO:12).

Un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento comprende una región variable de la cadena ligera que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWFYQQKPGKAPKLLIYGATNLDGVP
 SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:8).

El anticuerpo anti-C5 7086 se describe en las patentes de EE. UU. n.º 8.241.628 y 8.883.158. Los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada del anticuerpo 7086 tienen las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 21, 22 y 23, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo 7086 tienen las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 24, 25 y 26, respectivamente. La región VH del anticuerpo 7086 tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 27, y la región VL del anticuerpo 7086 tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 28.

El anticuerpo anti-C5 8110 también se describe en las patentes de EE. UU. n.º 8.241.628 y 8.883.158. Los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada del anticuerpo 8110 tienen las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 29, 30 y 31, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo 8110 tienen las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 32, 33 y 34, respectivamente. La región VH del 8110 anticuerpo tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 35, y la región VL del 8110 anticuerpo tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 36.

El anticuerpo anti-C5 305LO5 se describe en el documento de patente US2016/0176954A1. Los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada del anticuerpo 305LO5 tienen las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 37, 38 y 39, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo 305LO5 tienen las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 40, 41 y 42, respectivamente. La región VH del anticuerpo 305LO5 tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 43, y la región VL del anticuerpo 305LO5 tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 44.

El anticuerpo anti-C5 SKY59 se describe en Fukuzawa T., et al., Rep. 2017 Apr 24;7(1):1080). El anticuerpo SKY59 comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 46.

El anticuerpo anti-C5 REGN3918 (también conocido como H4H12166PP) se describe en el documento de patente US20170355757. El anticuerpo REGN3918 comprende una región variable de la cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 47 y una región variable de la cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 48. El anticuerpo REGN3918 comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 49 y una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 50.

Un anticuerpo puede competir por la unión con, y/o se une al mismo epítipo en C5 que, los anticuerpos mencionados anteriormente (por ejemplo, eculizumab, ravulizumab, anticuerpo 7086, anticuerpo 8110, anticuerpo 305LO5, anticuerpo SKY59 o anticuerpo REGN3918). Un anticuerpo puede tener al menos aproximadamente 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos de la región variable con los anticuerpos mencionados anteriormente (por ejemplo, al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de la región variable).

Un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento puede comprender una región constante Fc humana variante que se une al receptor de Fc neonatal (FcRn) humano con mayor afinidad que la de la región constante Fc humana nativa de la que se obtuvo la región constante Fc humana variante. Por ejemplo, la región constante Fc puede comprender una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho o más) sustituciones de aminoácidos con respecto a la región constante Fc humana nativa de la que se obtuvo la región constante Fc humana variante. A un nivel de pH de 6,0, las sustituciones pueden aumentar la afinidad de unión de un anticuerpo IgG que contiene la región constante Fc variante a FcRn, mientras se mantiene la dependencia del pH de la interacción.

Se conocen en la técnica sustituciones que potencian la afinidad de unión de una región constante Fc de anticuerpo por FcRn e incluyen, por ejemplo, (1) la triple sustitución M252Y/S254T/T256E descrita por Dall'Acqua et al. (2006) J Biol Chem 281: 23514-23524; (2) las sustituciones M428L o T250Q/M428L descritas en Hinton et al. (2004) J Biol Chem 279:6213-6216 y Hinton et al. (2006) J Immunol 176:346-356; y (3) las sustituciones N434A o T307/E380A/N434A descritas en Petkova et al. (2006) Int Immunol 18(12):1759-69. Los emparejamientos de sustituciones adicionales: P257I/Q311I, P257I/N434H y D376V/N434H se describen en, por ejemplo, Datta-Manano et al. (2007) J Biol Chem 282(3):1709-1717. Los métodos para evaluar si una o más sustituciones en la región constante de Fc de un anticuerpo aumentan la afinidad de la región constante de Fc por FcRn a pH 6,0 (mientras se mantiene la dependencia del pH de la interacción) se conocen en la técnica y se ejemplifican en los ejemplos de trabajo. Véanse, por ejemplo, el documento de patente PCT/US2015/019225 y la patente de EE. UU. n.º 9.079.949.

Una región constante variante puede tener una sustitución por valina en el residuo de aminoácido EU 255. Una región constante variante puede tener una sustitución en el residuo de aminoácido EU 309 por asparagina. Una región constante variante puede tener una sustitución por isoleucina en el residuo de aminoácido EU 312. Una región constante variante puede tener una sustitución en el residuo de aminoácido EU 386.

Una región constante Fc variante puede comprender no más de 30 (por ejemplo, no más de 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, nueve, ocho, siete, seis, cinco, cuatro, tres o dos) sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos con respecto a la región constante nativa de la que se obtuvo. Una región constante Fc variante puede comprender una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en: M252Y, S254T, T256E, N434S, M428L, V259I, T250I y V308F. Una región constante Fc humana variante puede comprender una metionina en la posición 428 y una asparagina en la posición 434 de una región constante Fc de IgG humana nativa, cada una en la numeración EU. Una región constante Fc variante puede comprender una sustitución doble 428L/434S como se describe en, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 8.088.376.

Una región constante variante puede comprender una sustitución en la posición de aminoácido 237, 238, 239, 248, 250, 252, 254, 255, 256, 257, 258, 265, 270, 286, 289, 297, 298, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 312, 314, 315, 317, 325, 332, 334, 360, 376, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 424, 428, 433, 434, o 436 (numeración EU) con respecto a la región constante Fc humana nativa. La sustitución se puede seleccionar del grupo que consiste en: metionina por glicina en la posición 237; alanina por prolina en la posición 238; lisina por serina en la posición 239; isoleucina por lisina en la posición 248; alanina, fenilalanina, isoleucina, metionina, glutamina, serina, valina, triptófano, o tirosina por treonina en la posición 250; fenilalanina, triptófano, o tirosina por metionina en la posición 252; treonina por serina en la posición 254; ácido glutámico por arginina en la posición 255; ácido aspártico, ácido glutámico, o glutamina por treonina en la posición 256; alanina, glicina, isoleucina, leucina, metionina, asparagina, serina, treonina, o valina por prolina en la posición 257; histidina por ácido glutámico en la posición 258; alanina por ácido aspártico en la posición 265; fenilalanina por ácido aspártico en la posición 270; alanina, o ácido glutámico por asparagina en la posición 286; histidina por treonina en la posición 289; alanina por asparagina en la posición 297; glicina por serina en la posición 298; alanina por valina en la posición 303; alanina por valina en la posición 305; alanina, ácido aspártico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, valina, triptófano, o tirosina por treonina en la posición 307; alanina, fenilalanina, isoleucina, leucina, metionina, prolina, glutamina, o treonina por valina en la posición 308; alanina, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, o arginina por leucina o valina en la posición 309; alanina, histidina, o isoleucina por glutamina en la posición 311; alanina o histidina por ácido aspártico en la posición 312; lisina o arginina por leucina en la posición 314; alanina o histidina por asparagina en la posición 315; alanina por lisina en la posición 317; glicina por asparagina en la posición 325; valina por isoleucina en la posición 332; leucina por lisina en la posición 334; histidina por lisina en la posición 360; alanina por ácido aspártico en la posición 376; alanina por ácido glutámico en la posición 380; alanina por ácido glutámico en la posición 382; alanina por asparagina o serina en la posición 384; ácido aspártico o histidina por glicina en la posición 385; prolina por glutamina en la posición 386; ácido glutámico por prolina en la posición 387; alanina o serina por asparagina en la posición 389; alanina por serina en la posición 424; alanina, ácido aspártico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, asparagina, prolina, glutamina, serina, treonina, valina, triptófano, o tirosina por metionina en la posición 428; lisina por histidina en la posición 433; alanina, fenilalanina, histidina, serina, triptófano, o tirosina por asparagina en la posición 434; e histidina por tirosina o fenilalanina en la posición 436, todos en la numeración EU.

La localización precisa de estas mutaciones puede ser desplazada desde la posición de región constante Fc humana nativa debido a ingeniería de anticuerpos. Por ejemplo, la sustitución doble 428L/434S cuando se usa en un Fc quimérico IgG2/4 puede corresponder a 429L y 435S como en las variantes M429L y N435S encontradas en BNJ441 (ravulizumab) y descritas en la patente de EE. UU. número 9.079.949.

Anticuerpos anti-C5 adecuados para su uso en los métodos descritos comprenden un polipéptido de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 14 y/o un polipéptido de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 11.

El anticuerpo puede unirse a C5 a un pH de 7,4 a 25 °C (y, de otro modo, en condiciones fisiológicas) con una constante de disociación por afinidad (K_D) que es al menos 0,1 (por ejemplo, al menos 0,15, 0,175, 0,2, 0,25, 0,275, 0,3, 0,325, 0,35, 0,375, 0,4, 0,425, 0,45, 0,475, 0,5, 0,525, 0,55, 0,575, 0,6, 0,625, 0,65, 0,675, 0,7, 0,725, 0,75, 0,775, 0,8, 0,825, 0,85, 0,875, 0,9, 0,925, 0,95 o 0,975) nM. La K_D del anticuerpo anti-C5 puede ser no superior a 1 (por ejemplo, no superior a 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, o 0,2) nM.

El cociente de disociación [$(K_D \text{ del anticuerpo para C5 a pH } 6,0 \text{ a } 25 \text{ }^\circ\text{C}) / (K_D \text{ del anticuerpo para C5 a pH } 7,4 \text{ a } 25 \text{ }^\circ\text{C})$] puede ser superior a 21 (por ejemplo, superior a 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, o 8000).

El anticuerpo puede unirse a C5 humano a pH 7,4 y 25 °C con una constante de disociación por afinidad (K_D) que está en el intervalo $0,1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$. El anticuerpo puede unirse a C5 humano a pH 6,0 y 25 °C con una $K_D \geq 10 \text{ nM}$. La

$[(K_D \text{ del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo por C5 humano a pH 6,0 y a } 25^\circ\text{C}) / (K_D \text{ del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo por C5 humano a pH 7,4 y a } 25^\circ\text{C})]$ del anticuerpo puede ser superior a 25.

- 5 Se conocen en la técnica métodos de determinación de si un anticuerpo se une a un antígeno de proteína y/o la afinidad de un anticuerpo por un antígeno de proteína. Por ejemplo, la unión de un anticuerpo a un antígeno de proteína se puede detectar y/o cuantificar usando una variedad de técnicas, tales como, pero no se limitan a, método de transferencia Western, transferencia puntual, resonancia de plasmones superficiales (SPR) (por ejemplo, sistema BIAcore; Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia y Piscataway, N.J.), o enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA).
- 10 Véase, por ejemplo, Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols", Humana Press (ISBN: 1588290921); John et al. (1993) J Immunol Meth 160:191-198; Jonsson et al. (1993) Ann Biol Clin 51:19-26; y Jonsson et al. (1991) Biotechniques 11:620-627. Además, en los ejemplos de trabajo exponen métodos de medición de la afinidad (por ejemplo, constantes de disociación y de asociación).
- 15 Como se usa en el presente documento, el término " k_a " se refiere a la constante de velocidad para la asociación de un anticuerpo a un antígeno. El término " k_d " se refiere a la constante de velocidad para la disociación de un anticuerpo del complejo anticuerpo/antígeno. Y el término " K_D " se refiere a la constante de disociación en equilibrio de una interacción anticuerpo-antígeno. La constante de disociación en equilibrio se deduce de la relación de las constantes de velocidad cinéticas, $K_D = k_a/k_d$. Dichas determinaciones se miden preferentemente a 25°C o 37°C (véanse los ejemplos de trabajo). Por ejemplo, la cinética de unión del anticuerpo al C5 humano se puede determinar a pH 8,0, 7,4, 7,0, 6,5 y 6,0 mediante resonancia de plasmón superficial (SPR) en un instrumento BIAcore 3000 usando un procedimiento de captura anti-Fc para inmovilizar el anticuerpo.
- 20 Un anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, puede bloquear la generación o actividad de los fragmentos activos C5a y/o C5b de una proteína C5 (por ejemplo, una proteína C5 humana). Mediante este efecto de bloqueo, los anticuerpos inhiben, por ejemplo, los efectos proinflamatorios de C5a y la generación del complejo de ataque a membrana (MAC) de C5b-9 en la superficie de una célula.
- 25 Se conocen en la técnica métodos de determinación de si un anticuerpo particular descrito en el presente documento inhibe la escisión de C5. La inhibición del componente del complemento C5 humano puede reducir la capacidad de lisis celular del complemento en los líquidos corporales de un sujeto. Dichas reducciones de la capacidad de lisis celular del complemento presente en el (los) líquido(s) corporal(es) se pueden medir por métodos muy conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, por un ensayo hemolítico convencional, tal como el ensayo de hemólisis descrito por Kabat y Mayer (eds.), "Experimental Immunochemistry, 2.^a edición," 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961),
- 30 páginas 135-139, o una variación convencional de ese ensayo, tal como el método de la hemólisis de eritrocitos de pollo como se describe en, por ejemplo, Hillmen et al. (2004) N Engl J Med 350(6):552. Los procedimientos para determinar si un compuesto candidato inhibe la escisión de C5 humano en las formas C5a y C5b se conocen en la técnica y se describen en Evans et al. (1995) Mol Immunol 32(16):1183-95. Por ejemplo, la concentración y/o actividad fisiológica de C5a y C5b en un fluido corporal puede medirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.
- 35 Para C5b, se pueden usar ensayos hemolíticos o ensayos para C5b-9 soluble como se trata en el presente documento. También se pueden usar otros ensayos conocidos en la técnica. Usando ensayos de estos u otros tipos adecuados, se pueden cribar agentes candidatos capaces de inhibir el componente del complemento C5 humano.
- 40 Se pueden usar técnicas inmunológicas, tales como, pero no se limitan a, ELISA, para medir la concentración de proteína de C5 y/o sus productos de división para determinar la capacidad de un anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, para inhibir la conversión de C5 en productos activos biológicamente. Se puede medir la generación de C5a por anticuerpos específicos de neopéptidos C5b-9 para detectar la formación del complemento terminal.
- 45 Se pueden usar ensayos hemolíticos para determinar la actividad inhibitoria de un anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, sobre la activación del complemento. Por ejemplo, se pueden usar eritrocitos de oveja recubiertos con hemolisina o eritrocitos de pollo sensibilizados con anticuerpo anti-eritrocitos de pollo como células diana para determinar el efecto de un anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, sobre la hemólisis mediada por la vía clásica del complemento en una disolución de prueba de suero *in vitro*. El porcentaje de lisis se normaliza considerando que el 100% de lisis es igual a la lisis que se produce en ausencia del inhibidor. La vía clásica del complemento se activa por un anticuerpo IgM humano, por ejemplo, como se utiliza en el Wieslab® Classical Pathway Complement Kit (Wieslab® COMPL CP310, Euro-Diagnostica, Suecia). Brevemente, el suero de ensayo se incuba con un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en presencia de un anticuerpo IgM humano. La cantidad de C5b-9 que se genera se mide poniendo en contacto la mezcla con un anticuerpo anti-C5b-9 conjugado con enzima y un sustrato fluorogénico y midiendo la absorbancia a la longitud de onda apropiada. Como control, el suero de prueba se incuba en ausencia del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo. El suero de prueba puede ser un suero deficiente en C5 reconstituido con un polipéptido C5.
- 50 Se pueden usar eritrocitos sin sensibilizar de conejo o cobaya como células diana para determinar el efecto de un anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, sobre la hemólisis mediada por una vía alternativa. La disolución de prueba de suero puede ser un suero deficiente en C5 reconstituido con un polipéptido C5. El
- 55
- 60
- 65

porcentaje de lisis se normaliza considerando que el 100% de lisis es igual a la lisis que se produce en ausencia del inhibidor. La vía del complemento alternativa se puede activar por moléculas de lipopolisacárido, por ejemplo, como se utiliza en Wieslab® Alternative Pathway Complement Kit (Wieslab® COMPL AP330, Euro-Diagnostica, Suecia). Brevemente, el suero de ensayo se incuba con un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en presencia de lipopolisacárido. La cantidad de C5b-9 que se genera se mide poniendo en contacto la mezcla con un anticuerpo anti-C5b-9 conjugado con enzima y un sustrato fluorogénico y midiendo la fluorescencia a la longitud de onda apropiada. Como control, el suero de prueba se incuba en ausencia del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo.

La actividad de C5, o inhibición del mismo, se puede cuantificar usando un ensayo CH50eq. El ensayo CH50eq es un método de medición de la actividad total del complemento por la vía clásica en suero. Esto es una prueba de ensayo lítico que usa eritrocitos sensibilizados con anticuerpo como activador de la vía clásica del complemento y diversas diluciones del suero de prueba para determinar la cantidad requerida para dar el 50 % de lisis (CH50). El porcentaje de hemólisis se puede determinar, por ejemplo, usando un espectrofotómetro. El ensayo CH50eq proporciona una medida indirecta de la formación del complejo de complemento terminal (CCT), puesto que los CCT son de por sí directamente responsables de la hemólisis medida.

El ensayo es bien conocido y se pone en práctica comúnmente por los expertos en la técnica. Brevemente, para activar la vía clásica del complemento, muestras de suero sin diluir (por ejemplo, muestras de suero humanas reconstituidas) se añaden a pocillos de microensayo que contienen los eritrocitos sensibilizados con anticuerpo para así generar CCT. A continuación, los sueros activados se diluyen en pocillos de microensayo, que están recubiertos con un reactivo de captura (por ejemplo, un anticuerpo que se une a uno o más componentes del CCT). El CCT presente en las muestras activadas se une a los anticuerpos monoclonales recubriendo la superficie de los pocillos de microensayo. Los pocillos se lavan y un reactivo de detección, que está marcado detectablemente y reconoce el CCT unido, se añade a cada pocillo. La marca detectable puede ser, por ejemplo, un marcador fluorescente o un marcador enzimático. Los resultados del ensayo se expresan en unidades equivalentes de CH50 por mililitro (CH50 U Eq/ml).

La inhibición, por ejemplo, como se refiere a la actividad del complemento terminal, incluye al menos una disminución del 5 (por ejemplo, al menos a 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60) % en la actividad del complemento terminal en, por ejemplo, un ensayo hemolítico o ensayo CH50eq en comparación con el efecto de un anticuerpo de control (o fragmento de unión al antígeno de los mismos) en condiciones similares y en una concentración equimolar. Inhibición sustancial, como se usa en el presente documento, se refiere a la inhibición de una actividad dada (por ejemplo, actividad del complemento terminal) de al menos 40 (por ejemplo, al menos 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, o 95 o mayor) %. Un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento puede contener una o más sustituciones de aminoácidos con respecto a las CDR de ecilizumab (es decir, SEQ ID NO:1-6), pero retiene al menos 30 (por ejemplo, al menos 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, o 95) % de la actividad inhibitoria del complemento de ecilizumab en un ensayo hemolítico o ensayo CH50eq.

Un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento tiene una semivida en suero en seres humanos que es al menos 20 (por ejemplo, al menos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, o 55) días. El anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento puede tener una semivida en suero en seres humanos que es al menos 40 días. El anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento pueden tener una semivida en suero en seres humanos que es aproximadamente 43 días. El anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento pueden tener una semivida en suero en seres humanos que es entre 39-48 días. Se conocen en la técnica procedimientos para medir la semivida en suero de un anticuerpo. Un anticuerpo anti-C5 descrito en el presente documento puede tener una semivida en suero que es al menos 20 (por ejemplo, al menos 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400, 500) % superior a la semivida en suero de ecilizumab, por ejemplo, como se mide en uno de los sistemas modelo de ratón descritos en los ejemplos de trabajo (por ejemplo, el sistema modelo de ratón deficiente en C5/NOD/scid o de ratón transgénico hFcRn).

Un anticuerpo puede competir por la unión con, y/o se une al mismo epítipo en C5 que los anticuerpos descritos en el presente documento. El término "se une al mismo epítipo" con referencia a dos o más anticuerpos significa que los anticuerpos se unen al mismo segmento de residuos de aminoácidos, como se determina por un método dado. Técnicas para determinar si los anticuerpos se unen al "mismo epítipo en C5" con los anticuerpos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, métodos de cartografiado de epítopos, tales como, análisis de rayos X de cristales de antígeno: complejos de anticuerpo, que proporcionan resolución atómica del epítipo y espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno/deuterio (HDX-MS). Otros métodos supervisan la unión del anticuerpo a fragmentos antigénicos peptídicos o variaciones mutadas del antígeno donde la pérdida de unión debida a una modificación de un residuo de aminoácido dentro de la secuencia antigénica a menudo se considera una indicación de un componente epitópico. Además, también pueden usarse métodos combinatorios informáticos para el cartografiado de epítopos. Estos métodos se basan en la capacidad del anticuerpo de interés de aislar por afinidad péptidos cortos específicos de colecciones combinatorias de péptidos de presentación en fagos. Se espera que anticuerpos que tengan la misma VH y VL o las mismas secuencias CDR1, 2 y 3 se unan al mismo epítipo.

Los anticuerpos que "compiten con otro anticuerpo por la unión a una diana" se refieren a anticuerpos que inhiben (parcial o completamente) la unión del otro anticuerpo a la diana. Que dos anticuerpos compitan entre sí por la unión a una diana, es decir, que un anticuerpo inhiba y en qué grado la unión del otro anticuerpo a una diana, puede determinarse usando experimentos conocidos de competición. Un anticuerpo puede competir con, y puede inhibir la unión de otro anticuerpo a una diana en al menos el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %. El nivel de inhibición o competición puede ser diferente dependiendo del anticuerpo que sea el "anticuerpo bloqueante" (es decir, el anticuerpo frío que se incuba en primer lugar con la diana). Los anticuerpos competidores se unen al mismo epítipo, un epítipo solapante o a epítipos adyacentes (por ejemplo, como se evidencia por impedimento estérico).

Los anticuerpos anti-C5, o fragmentos de unión al antígeno de los mismos descritos en el presente documento, usados en los métodos descritos en el presente documento se pueden generar usando una variedad de técnicas reconocidas en la técnica. Pueden obtenerse anticuerpos monoclonales por diversas técnicas familiares para los expertos en la técnica. Brevemente, se immortalizan células del bazo de un animal inmunizado con un antígeno deseado, comúnmente por fusión con una célula de mieloma (véase Kohler & Milstein, Eur. J. Immunol. 6: 511-519 (1976)). Métodos alternativos de immortalización incluyen transformación con virus de Epstein Barr, oncogenes o retrovirus, u otros procedimientos bien conocidos en la técnica. Las colonias que surgen de células immortalizadas individuales se seleccionan para la producción de anticuerpos de la especificidad y la afinidad deseadas por el antígeno, y el rendimiento de los anticuerpos monoclonal producidos por dichas células puede potenciarse mediante diversas técnicas, incluyendo inyección en la cavidad peritoneal de un huésped vertebrado. Alternativamente, se pueden aislar secuencias de ADN que codifican un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión al mismo, por cribado de una biblioteca de ADN de linfocitos B humanos según el protocolo general brevemente expuesto por Huse, et al., Science 246: 1275-1281 (1989).

III. Composiciones

Por tanto, en el presente documento se proporcionan composiciones (por ejemplo, formulaciones) que comprenden un anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso en los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. El anticuerpo anti-C5 comprende cadenas pesadas y ligeras que tienen las secuencias mostradas en SEQ ID NO: 14 y 11, respectivamente.

Las composiciones se pueden formular como una disolución farmacéutica, por ejemplo, para administración a un sujeto para el tratamiento o la prevención de HPN. Las composiciones farmacéuticas generalmente incluirán un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa aquí, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere e incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, que son fisiológicamente compatibles. Las composiciones pueden incluir una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de adición de ácido o una sal de adición de base, azúcares, hidratos de carbono, polioles y/o modificadores de la tonicidad.

Las composiciones se pueden formular según métodos convencionales. La formulación farmacéutica es una técnica bien establecida, y se describe además en, *por ejemplo*, Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel et al. (1999) "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 7ª edición, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); y Kibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association," 3ª edición (ISBN: 091733096X). Una composición se puede formular, por ejemplo, como una disolución tamponada a una concentración adecuada y adecuada para su almacenamiento a 2-8 °C (por ejemplo, 4 °C). Una composición se puede formular para almacenamiento a una temperatura inferior a 0 °C (por ejemplo, -20 °C o -80 °C). La composición se puede formular para almacenamiento durante hasta 2 años (por ejemplo, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 1½ años, o 2 años) a 2-8 °C (por ejemplo, 4 °C). Así, las composiciones descritas en el presente documento son estables en almacenamiento durante al menos 1 año a 2-8 °C (por ejemplo, 4 °C).

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una variedad de formas. Estas formas incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas, tales como disoluciones líquidas (por ejemplo, disoluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma preferida depende, en parte, del modo previsto de administración y aplicación terapéutica. Por ejemplo, las composiciones que contienen una composición prevista para administración sistémica o local pueden estar en forma de disoluciones inyectables o infusibles. Por consiguiente, las composiciones se pueden formular para la administración por vía parenteral (por ejemplo, inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, o intramuscular). "Administración parenteral", "administrado por vía parenteral" y otras frases gramaticalmente equivalentes, como se usan en el presente documento, se refieren a modos de administración distintos de administración enteral y tópica, normalmente por inyección, e incluyen, sin limitación, inyección intravenosa, intranasal, intraocular, pulmonar, intramuscular, intrarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intrapulmonar, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intrarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural, intracerebral, intracraneal, intracarótida e intraesternal, e infusión.

El anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, ravulizumab) se puede formular para administración intravenosa. Por ejemplo, la formulación para administración intravenosa comprende 300 mg de ravulizumab (10 mg/ml) en fosfato de sodio 10 mM, cloruro sódico 150 mM, 0,02 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. La formulación para administración intravenosa puede consistir en 300 mg de ravulizumab (10 mg/ml) en fosfato de sodio 10 mM, cloruro sódico 150 mM, 0,02 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Ravulizumab para administración intravenosa se puede formular como una disolución acuosa, concentrada y estéril sin conservantes (10 mg/ml) en viales de 30 ml de un solo uso.

El anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, ravulizumab) se puede formular para administración subcutánea. Por ejemplo, en una realización, la formulación para administración subcutánea comprende 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. La formulación para administración subcutánea puede comprender 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. En otra realización, la formulación para administración subcutánea comprende 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. La formulación para administración subcutánea puede comprender 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Ravulizumab para administración subcutánea se puede formular a un pH de 7,4. Ravulizumab para administración subcutánea se puede suministrar en cartuchos de 3,5 ml de un solo uso. Cada cartucho de ravulizumab para administración subcutánea puede contener 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Cada cartucho de ravulizumab para administración subcutánea puede contener 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Ravulizumab para administración subcutánea se puede formular como una disolución acuosa, concentrada y estéril sin conservantes (70 mg/ml) en un cartucho precargado de 3,5 ml de un solo uso diseñado para su uso en un sistema de administración corporal de un solo uso.

IV. Métodos

En el presente documento se proporciona un anticuerpo anti-C5 para su uso en métodos de tratamiento de HPN en un paciente humano, que comprende administrar al paciente el anticuerpo anti-C5, por vía subcutánea según una pauta posológica clínica particular (es decir, en dosis entre 400 mg - 600 mg). El paciente puede haber sido tratado previamente con eculizumab (Soliris®).

El anticuerpo anti-C5 se puede administrar por vía subcutánea a un paciente con HPN en dosis entre 450 - 550 mg. El anticuerpo anti-C5 se puede administrar por vía subcutánea a un paciente con HPN en dosis de aproximadamente 400 mg, 405 mg, 410 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg o 600 mg. El anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se puede administrar por vía subcutánea a un paciente con HPN en dosis de o aproximadamente 490 mg.

El anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se puede administrar por vía subcutánea a un paciente con HPN en dosis de o aproximadamente 490 mg una vez cada semana (por ejemplo, durante dos semanas, tres semanas, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, 1 año, 2 años, 3 años, o crónicamente, por ejemplo, durante el resto de la vida del paciente).

Al paciente se le puede administrar por vía intravenosa una dosis inicial (por ejemplo, una dosis de carga) de un anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, ravulizumab), seguido de administración subcutánea del anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, dos semanas después). La dosis intravenosa del anticuerpo anti-C5 se puede basar en el peso del paciente. Por ejemplo, a un paciente que pesa ≥ 40 a < 60 kg se le pueden administrar por vía intravenosa 2400 mg del anticuerpo anti-C5, antes de ser tratado por vía subcutánea con el anticuerpo anti-C5. A un paciente que pesa ≥ 60 a < 100 kg se le pueden administrar por vía intravenosa 2700 mg del anticuerpo anti-C5 antes de ser tratado por vía subcutánea con el anticuerpo anti-C5.

A un paciente se le puede administrar por vía intravenosa una dosis (por ejemplo, 2400 mg o 2700 mg) de un anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en el día 1 de un ciclo de administración, seguido de administración subcutánea del anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, en dosis de 490 mg) en el día 15 del ciclo de administración y cada semana a partir de aquí (por ejemplo, durante dos semanas, tres semanas, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, 1 año, 2 años, 3 años, o crónicamente, por ejemplo, durante el resto de la vida del paciente).

Un método de tratamiento de un paciente humano con HPN puede comprender administrar al paciente durante un ciclo de administración una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-C5 en donde el anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra:

(a) por vía intravenosa una vez en el día 1 del ciclo de administración en dosis de:

i. 2400 mg a un paciente que pesa ≥ 40 a < 60 kg, o

ii. 2700 mg a un paciente que pesa ≥ 60 a < 100 kg; y

(b) por vía subcutánea en el día 15 del ciclo de administración y cada semana a partir de aquí en dosis de 490 mg.

El anticuerpo anti-C5 se puede administrar a un paciente con HPN que pesa ≥ 40 a < 60 kg: (a) por vía intravenosa una vez en el día 1 del ciclo de administración en dosis de 2400 mg y (b) por vía subcutánea en el día 15 del ciclo de administración y cada semana a partir de aquí en dosis de 490 mg.

El anticuerpo anti-C5 se puede administrar a un paciente con HPN que pesa ≥ 60 a < 100 kg: (a) por vía intravenosa una vez en el día 1 del ciclo de administración en dosis de 2700 mg y (b) por vía subcutánea en el día 15 del ciclo de administración y cada semana a partir de aquí en dosis de 490 mg.

Un método de tratamiento de un paciente humano con HPN puede comprender administrar al paciente durante un ciclo de administración una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada como se exponen en SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera como se exponen en SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra:

(a) por vía intravenosa una vez en el día 1 del ciclo de administración en dosis de:

i. 2400 mg a un paciente que pesa ≥ 40 a < 60 kg, o

ii. 2700 mg a un paciente que pesa ≥ 60 a < 100 kg; y

(b) por vía subcutánea en el día 15 del ciclo de administración y cada semana a partir de aquí en dosis de 490 mg.

Un método de tratamiento de un paciente humano con HPN puede comprender administrar al paciente durante un ciclo de administración una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada como se exponen en SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera como se exponen en SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, y una región constante Fc humana variante que se une a receptor de Fc neonatal (FcRn) humano, en donde la región constante CH3 de Fc humana variante comprende las sustituciones Met-429-Leu y Asn-435-Ser en residuos correspondientes a metionina 428 y asparagina 434 de una región constante Fc de IgG humana nativa, cada una en numeración EU, en donde el anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra:

(a) por vía intravenosa en el día 1 del ciclo de administración en dosis de:

i. 2400 mg a un paciente que pesa ≥ 40 a < 60 kg, o

ii. 2700 mg a un paciente que pesa ≥ 60 a < 100 kg; y

(b) por vía subcutánea en el día 15 del ciclo de administración y cada semana a partir de aquí en dosis de 490 mg.

Un ciclo de administración puede ser de 10 semanas totales de tratamiento. El anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se puede administrar por vía subcutánea en dosis de 490 mg una vez a la semana después del ciclo de administración durante hasta 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 21 meses, dos años, o crónicamente, por ejemplo, durante el resto de la vida del paciente.

Los pacientes tratados según los métodos descritos en el presente documento pueden haber sido tratados previamente con un inhibidor del complemento. El paciente puede haber sido tratado previamente con eculizumab. El paciente puede haber sido tratado previamente durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, o al menos 24 meses con eculizumab. El paciente puede haber sido tratado previamente durante al menos 6 meses con eculizumab. El anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab) se puede administrar a un paciente, en donde el paciente ha sido tratado con eculizumab durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 5 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al

menos aproximadamente 7 meses, al menos aproximadamente 8 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 10 meses, al menos aproximadamente 11, meses, o al menos aproximadamente 12 meses antes del día 1 del ciclo de administración. El anticuerpo anti-C5 se puede administrar a un paciente, en donde el paciente ha sido tratado con eculizumab durante al menos aproximadamente 1 año antes del día 1 del ciclo de administración. El anticuerpo anti-C5 se puede administrar a un paciente, en donde el paciente ha sido tratado con eculizumab durante al menos aproximadamente 6 meses antes del día 1 del ciclo de administración.

Un anticuerpo anti-C5 se puede administrar a un paciente, en donde el paciente ha sido tratado previamente con eculizumab en dosis de aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 900 mg cada 2 semanas. El anticuerpo anti-C5 se puede administrar a un paciente, en donde el paciente ha sido tratado previamente con eculizumab en dosis de aproximadamente 900 mg cada 2 semanas ([c2sem]).

El anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab) se puede administrar a un paciente, en donde el ciclo de administración empieza al menos aproximadamente dos semanas, al menos aproximadamente tres semanas, al menos aproximadamente cuatro semanas, al menos aproximadamente seis semanas, al menos aproximadamente siete semanas, o al menos aproximadamente ocho semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente. El anticuerpo anti-C5 (por ejemplo, ravulizumab) se puede administrar a un paciente, en donde el ciclo de administración empieza al menos dos semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente.

Los pacientes tratados según los métodos descritos en el presente documento pueden haber sido vacunados contra infecciones meningocócicas en los 3 años antes de, o en el momento de, iniciar el tratamiento. Los pacientes que recibieron tratamiento menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica también se pueden tratar con antibióticos profilácticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. Los pacientes tratados según los métodos descritos en el presente documento se pueden vacunar contra los serotipos meningocócicos A, C, Y, W135 y/o B.

Las pautas de tratamiento descritas son suficientes para mantener concentraciones mínimas en suero particulares del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, el tratamiento mantiene una concentración mínima en suero del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, de 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, o 400 µg/ml o mayor. El tratamiento puede mantener una concentración mínima en suero del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, de 100 µg/ml o mayor, de 150 µg/ml o mayor, de 200 µg/ml o mayor, de 250 µg/ml o mayor, o de 300 µg/ml o mayor. El tratamiento puede mantener una concentración mínima en suero del anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, de entre 100 µg/ml y 200 µg/ml, tal como de aproximadamente 175 µg/ml.

Para obtener una respuesta eficaz, el anticuerpo anti-C5 se puede administrar al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener al menos 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg, 200 µg, 205 µg, 210 µg, 215 µg, 220 µg, 225 µg, 230 µg, 235 µg, 240 µg, 245 µg, 250 µg, 255 µg o 260 µg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente. El anticuerpo anti-C5 se puede administrar al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener entre 50 µg y 250 µg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente, tal como entre 100 µg y 200 µg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente. El anticuerpo anti-C5 se puede administrar al paciente en una cantidad y con una frecuencia para mantener aproximadamente 175 µg de anticuerpo por mililitro de sangre del paciente.

V. Resultados

Los síntomas de HPN incluyen, pero no se limitan a, fatiga (por ejemplo, cansancio, dificultad para realizar las actividades cotidianas, problemas de concentración, mareos, debilidad), dolor (por ejemplo, dolor de estómago, dolor o hinchazón de piernas, dolor de pecho, dolor de espalda), orina de color oscuro, dificultad para respirar, anemia, dificultad para tragar, coloración amarillenta de la piel y/o los ojos, disfunción eréctil, coágulos sanguíneos, enfermedad renal, daños en los órganos, ictus o infarto de miocardio. Los pacientes tratados según los métodos desvelados en el presente documento experimentan preferentemente una mejoría en al menos un signo de HPN. Por ejemplo, el tratamiento puede producir al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en una reducción o cese de la fatiga, dolor abdominal, disnea, disfagia, dolor torácico y disfunción eréctil.

LDH es un marcador de la hemólisis intravascular (Hill, A. et al., Br. J. Haematol., 149:414-25, 2010; Hillmen, P. et al., N. Engl. J. Med., 350:552-9, 2004; Parker, C. et al., Blood, 106:3699-709, 2005). Los glóbulos rojos contienen grandes cantidades de LDH, y se ha informado de una correlación entre la concentración de hemoglobina sin células y LDH *in vitro* (Van Lente, F. et al., Clin. Chem., 27:1453-5, 1981) e *in vivo* (Kato, G. et al., Blood, 107:2279-85, 2006). Las consecuencias de la hemólisis son independientes de la anemia (Hill, A. et al., Haematologica, 93(s1):359 Abs.0903, 2008; Kanakura, Y. et al., Int. J. Hematol., 93:36-46, 2011). La concentración de LDH obtenida en el nivel basal y luego sucesivamente durante todo un periodo de tratamiento es una medida importante de la hemólisis. Los niveles basales de hemoglobina plasmática sin células son altamente elevados en pacientes con HPN con LDH $\geq 1,5$ veces por encima

del límite superior de la normalidad ($\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{ULN}$), con una correlación significativa entre LDH y la hemoglobina plasmática sin células (Hillmen, P. et al., N. Engl. J. Med., 355:1233-43, 2006). El intervalo de la normalidad de valores de LDH es 105 - 333 UI/l (unidades internacionales por litro).

- 5 Los datos publicados respaldan la LDH como una medida fiable, objetiva y directa de la hemólisis intravascular en pacientes con HPN y es considerada por los expertos como la mejor medida de la hemólisis mediada por el complemento, el distintivo de la actividad de la enfermedad de HPN (Dale J. et al., ActaMed Scand., 191(1-2):133-136, 1972; Parker C. et al., Blood. 106(12):3699-3709, 2005; Canalejo K et al., Int J Lab Hemat., 36(2):1213-1221, 2013). Los resultados del programa clínico de eculizumab mostraron que las concentraciones de LDH siguieron siendo notablemente elevadas e invariables en pacientes sin tratar (placebo), mientras que los pacientes tratados con eculizumab tuvieron una reducción inmediata (en 1 semana desde el inicio del tratamiento) en la LDH sérica hasta niveles de la normalidad o próximos a la normalidad (Brodsky RA et al., Blood, 111(4):1840-1847, 2008; Hillmen P et al., Am J Hematol., 85(8):553-559, 2010. Errata en Am J Hematol. 2010;85(11):911). Esta reducción reprodujo una rápida reducción en los síntomas y mejoría en la fatiga (Hillmen P et al., Am J Hematol., 85(8):553-559, 2010; Brodsky RA et al., Blood, 111(4):1840-1847, 2008).

Los niveles de LDH se pueden medir usando cualquier prueba o ensayo adecuado, tales como los descritos por Ferri FF, ed. Ferri's Clinical Advisor 2014. Philadelphia: Pa: Elsevier Mosby; 2014: Sección IV- Pruebas de laboratorio e interpretación de resultados. La concentración de LDH se puede medir en diversas muestras obtenidas de un paciente, en particular, muestras de suero. Como se usa en el presente documento, el término "muestra" se refiere a material biológico de un sujeto. Aunque la concentración de LDH sérica es de interés, las muestras se pueden obtener de otras fuentes, que incluyen, por ejemplo, células individuales, múltiples células, tejidos, tumores, líquidos biológicos, moléculas biológicas o sobrenadantes o extractos de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos incluyen tejido extraído por biopsia, tejido extraído durante la extirpación, muestras de sangre, orina, tejido linfático, líquido linfático, líquido cefalorraquídeo, moco y heces. La muestra usada variará basándose en el formato de ensayo, el método de detección y la naturaleza de los tumores, tejidos, células o extractos a ensayar. Los métodos de preparación de muestras se conocen en la técnica y se pueden adaptar fácilmente para obtener una muestra que es compatible con el método utilizado.

- Los niveles de LDH se pueden usar para evaluar la sensibilidad a una terapia (por ejemplo, una reducción de la hemólisis como se evalúa por los niveles de LDH es indicativa de una mejora en al menos un signo de HPN). Por ejemplo, los tratamientos descritos en el presente documento dan como resultado una normalización de los niveles de LDH. Los pacientes tratados según los métodos desvelados pueden presentar reducciones en los niveles de LDH hasta niveles próximos a la normalidad o que están dentro del 10 %, o dentro del 20 % por encima de lo que se considera el nivel de la normalidad (por ejemplo, dentro de 105 - 333 UI/l (unidades internacionales por litro). Los niveles de LDH del paciente pueden estar $\geq 1,5$ veces por encima del límite superior de la normalidad ($\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{ULN}$) antes de iniciar el tratamiento. Los niveles de LDH del paciente se pueden normalizar durante todo el periodo de mantenimiento del tratamiento. Los niveles de LDH de pacientes tratados se pueden normalizar al menos el 95 % de las veces, mientras que están en el periodo de mantenimiento del tratamiento. Los niveles de LDH de pacientes tratados se pueden normalizar al menos el 90 %, 85 % o 80 % de las veces, mientras que están en el periodo de mantenimiento del tratamiento. Los niveles de LDH del paciente están $\geq 1,5$ veces por encima del límite superior de la normalidad ($\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{LTLN}$) antes de iniciar el tratamiento.

El tratamiento puede dar como resultado una reducción en la hemólisis en brecha con respecto al tratamiento con eculizumab. El tratamiento puede dar como resultado una eliminación de la hemólisis en brecha durante el periodo de tratamiento. El tratamiento puede dar como resultado una reducción de la hemólisis en brecha en comparación con la cantidad basal pretratamiento de la hemólisis en brecha.

El tratamiento puede producir una reducción en la necesidad de transfusiones de sangre. El tratamiento puede producir un aumento en la evitación de transfusiones. El tratamiento puede producir un aumento de al menos el 50 % en la evitación de transfusiones. El tratamiento puede producir un aumento de al menos el 60 % en la evitación de transfusiones. El tratamiento puede producir más del 70 % de aumento en la evitación de transfusiones. En todos los casos, la evitación de transfusiones se mide frente a la frecuencia de pretratamiento para el requisito de recibir transfusiones.

El tratamiento puede producir una reducción en episodios vasculares adversos graves (MAVE) (por ejemplo, tromboflebitis/trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina inestable, trombosis venosa renal/trombosis de las arterias renales/trombosis glomerular, infarto renal, oclusión vascular periférica aguda, trombosis mesentérica/de las venas viscerales/arterial o infarto, trombosis hepática/de la vena porta, oclusión arterial cerebral/accidente cerebrovascular, oclusión venosa cerebral, trombosis arterial renal, o demencia multiinfarto), como se describe con más detalle en los ejemplos.

El tratamiento puede producir un desplazamiento hacia niveles de la normalidad de un biomarcador hematológico relacionado con la hemólisis seleccionado del grupo que consiste en hemoglobina libre, haptoglobina, recuento de reticulocitos, clon y D-dímero de glóbulos rojos (RBC) de HPN. El tratamiento puede producir un aumento en la estabilización de la hemoglobina del nivel basal previo al tratamiento del paciente.

El tratamiento puede producir un desplazamiento hacia niveles de la normalidad de un biomarcador asociado con enfermedad crónica seleccionado del grupo que consiste en filtración glomerular estimada (eGFR) y orina puntual: albúmina: creatinina y péptido natriurético cerebral (BNP) plasmático.

El tratamiento puede producir un cambio desde el nivel basal en la calidad de vida como se evalúa por la escala de Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas (FACIT)-Fatiga, versión 4, y la escala Core 30 del Cuestionario de calidad de la vida de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer, y se describe con más detalle en los ejemplos. El tratamiento puede producir un cambio desde el nivel basal en la calidad de vida, como se evalúa por la escala de Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas (FACIT)-Fatiga, versión 4 y la escala Core 30 del Cuestionario de calidad de la vida de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer en al menos 7 puntos de la puntuación basal de pacientes no tratados.

VI. Kits

En el presente documento también se proporciona kits que incluyen una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión al antígeno del mismo, tal como ravulizumab, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una cantidad terapéuticamente eficaz adaptada para su uso en los métodos precedentes. Los kits también pueden incluir opcionalmente instrucciones, por ejemplo, que comprenden programas de administración, para permitir a un profesional sanitario (por ejemplo, un médico, enfermera o paciente) administrar la composición contenida en él para administrar la composición a un paciente que tiene HPN. El kit también puede incluir una jeringa o un sistema de administración corporal (SAC).

VII. Dispositivos

Se proporciona además un dispositivo (por ejemplo, un sistema de administración corporal (SAC) que comprende un cartucho precargado de ravulizumab para administración subcutánea envasado conjuntamente con un inyector corporal. El dispositivo puede ser estéril, de un solo uso, desechable y/o electromecánico. El inyector corporal puede comprender una aguja de calibre 29. El cartucho precargado puede ser un cartucho de 3,5 ml. Ravulizumab para administración subcutánea puede comprender 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Ravulizumab para administración subcutánea puede consistir en 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Ravulizumab para administración subcutánea puede comprender 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Ravulizumab para administración subcutánea puede consistir en 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Ravulizumab para administración subcutánea se puede formular a un pH de aproximadamente 7,4.

Un dispositivo a modo de ejemplo para su uso junto con ravulizumab para administración subcutánea como se describe en el presente documento es el sistema de administración corporal (SAC) fabricado por West Pharmaceuticals, Inc., que está autorizado actualmente para su uso como evolocumab (Repatha®) como un agente de combinación en los Estados Unidos y marcado CE en la Unión Europea como un dispositivo médico de clase IIA. El dispositivo es un producto médico en fase de investigación compacto, estéril, de un solo uso, desechable, electromecánico (alimentado por batería, controlado por microprocesador), con una aguja integrada de calibre 29 (fabricado por West Pharmaceuticals, Inc.) diseñado para ser usado junto con un cartucho Crystal Zenith® precargado con tapón con un pistón y conjunto de rosca telescópica (TSA).

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Ensayo clínico de fase 3

Se realiza un estudio de fase 3 aleatorizado, con grupos paralelos, multicéntrico, farmacocinético abierto, de no inferioridad de ravulizumab administrado por vía subcutánea frente a ravulizumab administrado por vía intravenosa en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) tratada actualmente con eculizumab.

1. Objetivos

El objetivo principal es comparar la farmacocinética (FC) de ravulizumab subcutáneo (SC) administrado por un sistema de administración corporal (SAC) con ravulizumab intravenoso (IV) en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que son clínicamente estables y han sido tratados previamente con eculizumab durante al menos 6 meses antes de la incorporación al estudio. Basándose en la relación establecida entre la exposición FC y la eficacia clínica de ravulizumab IV, la no inferioridad FC de ravulizumab SC con respecto a ravulizumab IV permite establecer puentes entre los datos de eficacia y de seguridad de ravulizumab IV con ravulizumab SC. La hipótesis del estudio es que $C_{\text{mínima}}$ en suero de ravulizumab SC del día 71 es no inferior en comparación con $C_{\text{mínima}}$ en suero de ravulizumab

IV del día 71. El estudio también prevé demostrar la seguridad y tolerabilidad de ravulizumab SC y el SAC de ravulizumab, un producto de combinación de fármaco-dispositivo.

A continuación se resumen en la Tabla 1 los objetivos principales y secundarios, así como sus criterios de valoración:

5

Tabla 1: Objetivos y criterios de valoración

Objetivos	Criterios de valoración
Primarios	Criterio de valoración FC principal
Evaluar la no inferioridad FC de ravulizumab SC frente a ravulizumab IV en pacientes adultos con HPN	C _{mínima} en suero de ravulizumab del día 71
Secundarios	Criterio de valoración FC
Caracterizar la FC de ravulizumab SC	C _{mínima} con el tiempo
Caracterizar la FD de ravulizumab SC	Criterio de valoración FD Concentraciones en suero de C5 libre con el tiempo
	Criterio de valoración de inmunogenicidad
Caracterizar la inmunogenicidad de ravulizumab SC	Incidencia de ADA emergentes del tratamiento con el tiempo
	HRQoL y criterios de valoración de satisfacción con el tratamiento
Evaluar HRQoL y la satisfacción del tratamiento con ravulizumab SC	- Cambio en la escala de FACIT-Fatiga, Versión 4, desde el nivel basal hasta el día 183 - Cambio en EORTC QLQ-C30 Versión 3.0, desde el nivel basal hasta el día 183 - Satisfacción informada con el tratamiento y preferencia del paciente como se mide por la puntuación TASQ en el nivel basal y el día 183
	Criterios de valoración de seguridad
Evaluar la seguridad de ravulizumab SC y SAC de ravulizumab	- Cambio en exploraciones físicas, constantes vitales, electrocardiogramas y evaluaciones de laboratorio con el tiempo - Incidencia de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves - Incidencia de efectos adversos del dispositivo y efectos adversos graves del dispositivo
	Criterios de valoración de eficacia
Evaluar la eficacia de ravulizumab SC	- Cambio con el tiempo en LDH - Incidencia de hemólisis en brecha - Logro de evitación de transfusiones - Logro de hemoglobina estabilizada
	Criterios de valoración de rendimiento
Evaluar el funcionamiento de SAC de ravulizumab	Resultado informado de la administración de dosis completa probada (incluyendo el fallo / mal funcionamiento del dispositivo)
Abreviaturas: ADA = anticuerpo anti-fármaco; C5 = componente del complemento 5; C _{mínima} = concentración predosis; EORTC = Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer; FACIT = Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas; HRQoL = calidad de vida relacionada con la salud; IV = intravenosa; LDH = lactato deshidrogenasa; SAC = sistema de administración corporal; FD = farmacodinámica(s); FC = farmacocinética(s); QLQ-C30 = Escala Core 30 del Cuestionario de calidad de vida; SC = subcutánea; TASQ = Cuestionario de satisfacción con la administración del tratamiento.	

2. Diseño general

5 Se trata de un estudio de fase 3 aleatorizado, con grupos paralelos abierto y multicéntrico para evaluar la no inferioridad FC de ravulizumab SC administrado por un SAC en comparación con ravulizumab IV administrado por vía intravenosa en pacientes adultos con HPN que son clínicamente estables y han sido tratados previamente con eculizumab durante al menos 6 meses antes de la incorporación al estudio. Una visión general del estudio se representa en la Figura 1.

10 El estudio consiste en un periodo de selección de hasta 4 semanas, un periodo de tratamiento aleatorizado de 10 semanas y un periodo de extensión de 42 semanas. La incorporación al estudio se define como la fecha cuando se proporciona el consentimiento informado. Los pacientes se estratifican en grupos de peso (≥ 40 a < 60 kg y ≥ 60 a < 100 kg) y a continuación se aleatorizan en una relación 2:1 para recibir ravulizumab SC o ravulizumab IV.

15 Todas las administraciones durante el periodo de tratamiento aleatorizado (incluidas las administraciones SC) son administradas en la clínica por un miembro cualificado del equipo del estudio del sitio. El día 1 de tratamiento del estudio ocurre 12 a 16 días desde la última dosis del paciente de eculizumab. El momento exacto de la administración del fármaco del estudio y la recogida de muestras FC previas a la dosis es crítico para garantizar números de pacientes adecuados con datos FC evaluables.

20 El estudio incluye al menos 105 pacientes (70 pacientes en el grupo de ravulizumab SC; 35 pacientes en el grupo de ravulizumab IV). Se realiza un análisis intermedio para volver a estimar el tamaño de muestra y el tamaño de muestra se puede aumentar hasta un máximo de 144 pacientes. Las formulaciones de ravulizumab IV y SC se describen a continuación en la Tabla 2.

25

Tabla 2: Formulaciones del fármaco del estudio

Tratamiento	Formulación	Mecanismo de administración
Ravulizumab IV	10 mg/ml de ravulizumab en fosfato de sodio 10 mM que contiene cloruro sódico 150 mM, 0,02 % de polisorbato 80 y agua para inyectables, pH 7,0	Infusión intravenosa
Ravulizumab SC	70 mg/ml de ravulizumab en fosfato de sodio 50 mM que contiene arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para infusión, pH 7,4	Infusión subcutánea por SAC
Abreviaturas: IV= intravenosa; SAC = sistema de administración corporal; SC = subcutánea.		

30 El SAC de ravulizumab se suministra en un kit, que comprende 245 mg de ravulizumab SC en un ensamblaje de cartucho precargado estéril de un solo uso envasado conjuntamente con un inyector de un solo uso. Se usan dos kits para administrar las dosis completas de 490 mg de ravulizumab SC.

35 Las dosis de carga y de mantenimiento de ravulizumab IV se basan en el peso corporal del paciente antes de la administración en cada visita de administración.

40 Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de ravulizumab SC reciben una dosis de carga de ravulizumab IV en el día 1, seguido de dosis de mantenimiento de ravulizumab SC en el día 15 y cs a partir de aquí durante un total de 10 semanas del tratamiento del estudio. Se usan dos kits de SAC de ravulizumab para administrar la dosis de mantenimiento completa de ravulizumab SC. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de ravulizumab IV reciben una dosis de carga de ravulizumab IV en el día 1, seguido por una dosis de mantenimiento de ravulizumab IV en el día 15. Las dosis durante el periodo de tratamiento aleatorizado de 26 semanas se exponen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Dosis durante el periodo de tratamiento aleatorizado de 26 semanas

Grupo de tratamiento	Periodo de tratamiento aleatorizado (10 semanas)		Periodo de extensión (42 semanas)
Ravulizumab SC	Dosis de carga en el día 1: Ravulizumab IV 2400 mg ^a o Ravulizumab IV 2700 mg ^b	Dosis SC en los días 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 y 64: Ravulizumab SC 490 mg ^c (2 kits de SAC de ravulizumab por dosis semanal)	Dosis de mantenimiento en el día 71 y cs hasta el día 365: Ravulizumab SC 490 mg ^d (2 kits de SAC de ravulizumab por dosis semanal)
Ravulizumab IV		Dosis de mantenimiento en el día 15:	
		Ravulizumab IV 3000 mg ^a	
		o	
		Ravulizumab IV 3300 mg ^b	
^a Grupo de peso >_ 40 a < 60 kg. ^b Grupo de peso >_ 60 a < 100 kg. ^c Administrado en la clínica por un miembro cualificado del equipo del estudio del sitio. ^d Autoadministrado por el paciente. Abreviaturas: IV = intravenosa; SAC = sistema de administración corporal; cs = cada semana; SC = subcutánea.			

El día 71 es el fin del periodo de tratamiento aleatorizado y el comienzo del periodo de extensión. Todas las evaluaciones del día 71 completadas antes de la administración se consideran parte del periodo de tratamiento aleatorizado. La administración en el día 71 es el inicio del periodo de extensión. Durante el periodo de extensión, (1) los pacientes que habían sido aleatorizados al grupo de ravulizumab SC sigue recibiendo 490 mg de ravulizumab SC usando 2 kits de SAC en el día 71 y cs a partir de aquí hasta el final del periodo de extensión (día 365) y (2) los pacientes que habían sido aleatorizados al grupo de ravulizumab IV cambian a 490 mg de ravulizumab SC usando 2 kits de SAC en el día 71 y cs a partir de aquí hasta el final del periodo de extensión (día 365).

La administración de ravulizumab SC durante el periodo de extensión es autoadministrada por el paciente en casa con las siguientes excepciones, donde ravulizumab SC deberá administrarse en la clínica: (1) la dosis de 490 mg de ravulizumab SC en el día 71 es autoadministrada por el paciente en la clínica como parte del programa de formación requerido para la autoadministración en casa, (2) la dosis que coincidan con las visitas del estudio son autoadministradas por el paciente en la clínica, y (3) en regiones/países donde no sea posible la administración en casa, la administración de ravulizumab SC puede realizarse en la clínica durante el periodo de extensión.

3. Programa de actividades

El programa de actividades (SoA) para el periodo de selección y de tratamiento aleatorizado se proporciona para el grupo de ravulizumab SC en la Tabla 4 y para el grupo de ravulizumab IV en la Tabla 5. El día 71 es el fin del periodo de tratamiento aleatorizado. Todas las evaluaciones para el día 71 se realizan antes de la administración. La administración en el día 71 es el inicio del periodo de extensión. El SoA para el periodo de extensión se proporciona en la Tabla 6. La primera dosis de ravulizumab SC en el periodo de extensión es autoadministrada en la clínica como parte del programa de formación requerido para la autoadministración en el ámbito domiciliario.

Tabla 4: Grupo de tratamiento de ravulizumab subcutáneo: Programa de visitas del estudio y actividades – Selección hasta el fin del periodo de tratamiento aleatorizado (continuación)

Día de estudio	Selección - 28 a -1	1	15	22	29	36	43	50	57	64	71 ^b
Semana del estudio		2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Día de estudio	Selección - 28 a -1	1	15	22	29	36	43	50	57	64	71 ^b
Margen de dosis (tiempo nominal en horas desde el inicio de la primera dosis en el día 1) ^a		± 1	± 6	± 6	± 6	± 6	± 6	± 6	± 1	± 1	± 1
Consentimiento informado	X										
Inclusión/exclusión	X	X									
Antecedentes médicos y demográficos	X										
Confirmación o administración de vacunación meningocócica ^c	X	X									
Prueba de VIH	X										
Tamaño de clones de HPN ^d	X	X									X
Estatura	X										
Peso	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prueba de embarazo ^e	X	X	X								X
Aleatorización		X									
Administración de dosis de carga de ravulizumab IV ^f		X									
Administración de ravulizumab SC ^g			X	X	X	X	X	X	X	X	
Evaluación en el sitio de infusión ^h		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Muestreo FC/FD (30 minutos antes de la dosis) ⁱ		X	X	X					X	X	X
Muestreo FC/FD después de la dosis (30 minutos después de la dosis)		X									
Inmunogenicidad (ADA) (30 minutos antes de la dosis) ^j		X					X				X
Sintomatología de HPN	X	X	X				X				X
FACIT-Fatiga	X	X					X				X
EORTC QLQ-C30	X	X					X				X
TASQ-IV ^{i,k}	X	X	X								
TASQ-SC ^l							X				X
Constantes vitales ^l	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG de 12 derivaciones de seguridad	X										X
Química, que incluye LDH ^m	X	X	X		X		X		X		X
Hematología, que incluye coagulación	X	X	X		X		X		X		X
Análisis de orina y química de la orina	X	X	X		X		X		X		X
Exploración física	X										
Exploración física abreviada ⁿ		X	X		X		X		X		X
Revisión de la tarjeta de seguridad		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hemólisis en brecha ^o		←Monitorizar continuamente→									
Acontecimientos adversos/efectos adversos del dispositivo	←Monitorizar continuamente→										

Día de estudio	Selección - 28 a -1	1	15	22	29	36	43	50	57	64	71 ^b
Medicaciones concomitantes	←Monitorizar continuamente→										
Registro de transfusiones y parámetros de transfusión	←Monitorizar continuamente→										

^a La dosis se administra el día de visita indicado durante el periodo de tratamiento aleatorizado.

^b Las evaluaciones del día 71 para el periodo de tratamiento aleatorizado se realizan antes de la dosis en el día 71.

^c Todos los pacientes se vacunan contra infecciones meningocócicas 3 años antes de, o en el momento de, iniciar el fármaco del estudio.

^d Tamaño de clones de glóbulos blancos (granulocitos y monocitos) y glóbulos rojos medido por citometría de flujo de alta sensibilidad en la selección y el día 1; tamaño de clones de glóbulos rojos solo en el día 71.

^e Solo para pacientes que pueden quedarse embarazadas: prueba de embarazo en suero en la selección y el día 71; prueba de embarazo en orina en todos los otros momentos de tiempo requeridos. Se requiere una prueba negativa en orina antes de administrar ravulizumab a pacientes que pueden quedarse embarazadas en las visitas indicadas.

^f La dosis basada en el peso de ravulizumab IV en el día 1 (2400 mg para pacientes ≥ 40 a < 60 kg y 2700 mg para pacientes ≥ 60 a < 100 kg) se administra después de realizar las evaluaciones del día 1.

^g Dosis de mantenimiento cs de 490 mg de ravulizumab SC en el día 15 y a partir de aquí.

^h Las anomalías nuevas o que empeoren se informan como AE.

ⁱ Se recogen muestras de suero para análisis FC/FD/ADA tan pronto como sea posible, pero no más de 30 minutos antes de la dosis. Las muestras se recogen del brazo contralateral usado para la administración IV. No se recogen muestras de una línea heparinizada.

^j En la selección, los pacientes rellenan TASQ-IV 24 horas de recibir su dosis de eculizumab.

^k Pacientes aleatorizados al grupo de ravulizumab SC rellenan TASQ-IV en la selección, día 1 y día 15 y luego rellenan TASQ-SC en el día 43 y día 71.

^l En los días de administración, se miden las constantes vitales antes de la administración del fármaco del estudio.

^m Se miden los niveles de hormona estimulante del folículo durante la selección solo para confirmar el estado posmenopáusico.

ⁿ La exploración física abreviada consiste en un examen relevante para los aparatos y sistemas basándose en el criterio del investigador (o representante) y los síntomas del paciente. Se comprueba al menos 1 aparato y sistema para una exploración física abreviada.

^o Si hay una sospecha de hemólisis en brecha, se recogen muestras de sangre para parámetros de LDH, FC, FD y ADA y se envían al laboratorio central para su análisis. Si la sospecha de hemólisis en brecha no ocurre en una visita programa, se produce una visita no programada para la evaluación del paciente y la recogida de las muestras de sangre requeridas.

Abreviaturas: ADA = anticuerpo anti-fármaco; ECG = electrocardiograma; EORTC QLQ-C30 = Escala Core 30 del Cuestionario de calidad de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer; FACIT-Fatiga = Escala de Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; IV = intravenosa; LDH = lactato deshidrogenasa; FD = farmacodinámica(s); FC = farmacocinética(s); HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna; cs = cada semana; SC = subcutánea; TASQ = Cuestionario de satisfacción con la administración del tratamiento.

Tabla 5: Grupo de tratamiento de ravulizumab intravenoso: Programa de visitas del estudio y actividades – Selección hasta el fin del periodo de tratamiento aleatorizado (continuación)

Tabla 1: Grupo de tratamiento de ravulizumab intravenoso: Programa de visitas del estudio y actividades – Selección hasta el fin del periodo de tratamiento aleatorizado											
Día de estudio	Selección - 28 a -1	1	15	22	29	36	43	50	57	64	71 ^b
Semana del estudio		2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Margen de dosis (tiempo nominal en horas desde el inicio de la primera dosis en el día 1) ^a		± 1									± 1
Consentimiento informado	X										
Inclusión/exclusión	X	X									
Antecedentes médicos y demográficos	X										
Confirmación o administración de vacunación meningocócica ^c	X	X									
Prueba de VIH	X										
Tamaño de clones de HPN ^d	X	X									X
Estatura	X										
Peso	X	X	X								X
Prueba de embarazo ^e	X	X	X								X
Aleatorización		X									
Administración de dosis de carga de ravulizumab IV ^f		X									
Administración de ravulizumab IV ^g			X								
Evaluación en el sitio de infusión ^h		X	X								
Muestreo FC/FD (30 minutos antes de la dosis) ⁱ		X	X								X
Muestreo FC/FD después de la dosis (30 minutos después de la dosis)		X	X						X ⁱ		
Inmunogenicidad (ADA) (30 minutos antes de la dosis) ^h		X					X				X
Sintomatología de HPN	X	X	X				X				X
FACIT-Fatiga	X	X					X				X
EORTC QLQ-C30	X	X					X				X
TASQ-IV	X ^k	X					X				X
Constantes vitales ^l	X	X	X		X		X		X		X
ECG de 12 derivaciones de seguridad	X										X
Química, que incluye LDH ^m	X	X	X		X		X		X		X
Hematología, que incluye coagulación	X	X	X		X		X		X		X
Análisis de orina y química de la orina	X	X	X		X		X		X		X
Exploración física	X										
Exploración física abreviada ⁿ		X	X		X		X		X		X

Tabla 1: Grupo de tratamiento de ravulizumab intravenoso: Programa de visitas del estudio y actividades – Selección hasta el fin del periodo de tratamiento aleatorizado											
Día de estudio	Selección - 28 a -1	1	15	22	29	36	43	50	57	64	71 ^b
Revisión de la tarjeta de seguridad		X	X		X		X		X		X
Hemólisis en brecha ^o		←Monitorizar continuamente→									
Acontecimientos adversos		←Monitorizar continuamente→									
Medicaciones concomitantes		←Monitorizar continuamente→									
Registro de transfusiones y parámetros de transfusión		←Monitorizar continuamente→									

Tabla 1: Grupo de tratamiento de ravulizumab intravenoso: Programa de visitas del estudio y actividades – Selección hasta el fin del periodo de tratamiento aleatorizado

Día de estudio	Selección - 28 a -1	1	15	22	29	36	43	50	57	64	71 ^b
----------------	------------------------	---	----	----	----	----	----	----	----	----	-----------------

^a La dosis se administra el día de visita indicado durante el periodo de tratamiento aleatorizado.

^b Las evaluaciones del día 71 para el periodo de tratamiento aleatorizado se realizan antes de la dosis en el día 71.

^c Todos los pacientes se vacunan contra infecciones meningocócicas 3 años antes de, o en el momento de, iniciar el fármaco del estudio.

^d Tamaño de clones de glóbulos blancos (granulocitos y monocitos) y glóbulos rojos medido por citometría de flujo de alta sensibilidad en la selección y el día 1; tamaño de clones de glóbulos rojos solo en el día 71.

^e Solo para pacientes que pueden quedarse embarazadas. Prueba de embarazo en suero en la selección y el día 71; prueba de embarazo en orina en todos los otros momentos de tiempo requeridos. Se requiere una prueba negativa en orina antes de administrar ravulizumab a pacientes que pueden quedarse embarazadas en las visitas indicadas.

^f La dosis de carga basada en el peso de ravulizumab IV en el día 1 (2400 mg para pacientes ≥ 40 a < 60 kg y 2700 mg para pacientes que pesan ≥ 60 a < 100 kg) se administra después de realizar las evaluaciones del día 1.

^g La dosis de mantenimiento basada en el peso de ravulizumab en el día 15 es: 3000 mg para pacientes que pesan ≥ 40 a < 60 kg y 3300 mg para pacientes que pesan ≥ 60 a < 100 kg.

^h Las anomalías nuevas o que empeoren se informan como AE.

ⁱ Se recogen muestras de suero para análisis FC/FD/ADA tan pronto como sea posible, pero no más de 30 minutos antes de la dosis. Las muestras se recogen del brazo contralateral usado para la administración IV. No se recogen muestras de una línea heparinizada.

^j No se administra dosis de ravulizumab en el día 57; la muestra se recoge en cualquier momento durante la evaluación en el día 57.

^k Durante la selección, los pacientes rellenan TASQ-IV a las 24 horas de recibir una dosis de eculizumab.

^l En los días de administración, se miden las constantes vitales antes de la administración del fármaco del estudio.

^m Se miden los niveles de hormona estimulante del folículo durante la selección solo para confirmar el estado posmenopáusico.

ⁿ La exploración física abreviada consiste en un examen relevante para los aparatos y sistemas basándose en el criterio del investigador (o representante) y los síntomas del paciente. Se comprueba al menos 1 aparato y sistema para una exploración física abreviada.

^o Si hay una sospecha de hemólisis en brecha, se recogen muestras de sangre para parámetros de LDH, FC, FD y ADA y se envían al laboratorio central. Si la sospecha de hemólisis en brecha no ocurre en una visita programa, se produce una visita no programada para la evaluación del paciente y la recogida de las muestras de sangre requeridas.

Abreviaturas: ADA = anticuerpo anti-fármaco; AE = acontecimiento adverso; ECG = electrocardiograma; EORTC QLQ-C30 = Escala Core 30 del Cuestionario de calidad de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer; FACIT-Fatiga = Escala de Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; IV = intravenosa; LDH = lactato deshidrogenasa; FD = farmacodinámica(s); FC = farmacocinética(s); HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna; TASQ = Cuestionario de satisfacción con la administración del tratamiento.

Tabla 6: Programa de visitas del estudio y actividades – Periodo de extensión

Día de estudio	71 ^a	78 ^b	85	99	127	183	239	295	351	365 ^c / ET	Seguimiento de seguridad
Semana del estudio	10		12	14	18	26	34	42	50	52	
Margen de la visita (± día)	NA		1	1	1	1	1	1	1	1	
Formación de pacientes sobre la administración de dosis ^d	X										
Administración de ravulizumab SC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Comprobación por llamada telefónica		X									X ⁱ
Evaluación en el sitio de infusión ^h	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Muestreo FC/FD ^e	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Inmunogenicidad (ADA) ^e			X	X	X	X	X	X	X	X	
Sintomatología de HPN				X	X	X		X		X	
FACIT-Fatiga					X	X	X	X	X	X	
EORTC QLQ-C30					X	X	X	X	X	X	
TASQ-SC					X	X	X	X	X	X	
Cuestionario de preferencias del paciente					X	X					
Día de estudio	71 ^a	78 ^b	85	99	127	183	239	295	351	365 ^c / ET	Seguimiento de seguridad
Semana del estudio	10		12	14	18	26	34	42	50	52	
Constantes vitales ^f			X	X	X	X	X	X	X	X	
ECG de 12 derivaciones de seguridad										X	
Química, que incluye LDH			X	X	X	X	X	X	X	X	
Hematología, que incluye coagulación			X	X	X	X	X	X	X	X	
Análisis de orina y química de la orina			X	X	X	X	X	X	X	X	
Prueba de embarazo ^g			X	X	X	X	X	X	X	X	
Peso			X	X	X	X	X	X	X	X	
Exploración física abreviada ^h			X	X	X	X	X	X	X		
Exploración física										X	
Revisión de la tarjeta de seguridad			X	X	X	X	X	X	X	X	
Monitorización del cumplimiento del tratamiento por diario electrónico		← En cada dosis semanal →									
Hemólisis en brecha ⁱ		← Monitorizar continuamente →									X
Registro de transfusiones y parámetros de transfusión		← Monitorizar continuamente →									X

Día de estudio	71 ^a	78 ^b	85	99	127	183	239	295	351	365 ^c / ET	Seguimiento de seguridad
Medicaciones concomitantes	←Monitorizar continuamente→										
Acontecimientos adversos	←Monitorizar continuamente→										

^a La administración del día 71 es el comienzo del periodo de extensión. La dosis de 490 mg de ravulizumab SC en el día 71 es autoadministrada en la clínica como parte del programa de formación requerido.

^b No es un día de visita: el sitio se pondrá en contacto telefónico con el paciente el primer día de la administración en casa para garantizar que al paciente se le pregunta sobre la dosis administrada del fármaco del estudio, cumplimentación del diario electrónico del paciente y condición del dispositivo.

^c Los pacientes que pasan a un tratamiento alternativo para HPN pueden hacerlo después de finalizar todas las evaluaciones del estudio en el día 365 o la visita de ET.

^d Un miembro cualificado del equipo de estudio del sitio proporciona formación demostrativa inicial (y en curso según convenga) sobre cómo autoadministrar apropiadamente ravulizumab SC usando los 2 kits de SAC requeridos. Las dosis que coinciden con los días de visita del estudio se administran en la clínica.

^e Se recogen muestras de suero para análisis FC/FD/ADA antes de la dosis. No se recogen muestras de una línea heparinizada.

^f Se miden las constantes vitales antes de la administración del fármaco del estudio.

^g Solo para pacientes que pueden quedarse embarazadas. Prueba de embarazo en suero solo en ET; prueba de embarazo en orina en todos los otros momentos de tiempo requeridos. Se requiere una prueba negativa en orina antes de administrar ravulizumab a pacientes que pueden quedarse embarazadas en las visitas indicadas.

^h La exploración física abreviada consiste en un examen relevante para los aparatos y sistemas basándose en el criterio del investigador (o representante) y los síntomas del paciente. Se comprueba al menos 1 aparato y sistema para una exploración física abreviada.

ⁱ Si hay una sospecha de hemólisis en brecha, se recogen muestras de sangre para parámetros de LDH, FC, FD y ADA y se envían al laboratorio central para su análisis. Si la sospecha de hemólisis en brecha no ocurre en una visita programa, se produce una visita no programada para la evaluación del paciente y la recogida de las muestras de sangre requeridas.

^j Se realiza una llamada telefónica de seguimiento 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio y está limitada a la monitorización de acontecimientos adversos y medicación concomitante.

^k Las anomalías nuevas o que empeoren se informan como AE.

Abreviaturas: ADA = anticuerpo anti-fármaco; ECG = electrocardiograma; EORTC QLQ-C30 = Escala Core 30 del Cuestionario de calidad de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer; ET = Finalización anticipada; FACIT-Fatiga = Escala de Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga; LDH = lactato deshidrogenasa; NA = no procede; SAC = sistema de administración corporal; FD = farmacodinámica(s); FC = farmacocinética(s); HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna; SC = subcutánea; TASQ = Cuestionario de satisfacción con la administración del tratamiento.

4. Criterios de inclusión

5

Los pacientes deben cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. La idoneidad de pacientes se revisa y confirma antes de la aleatorización. Los pacientes que no cumplen alguno de los criterios de selección pueden volver a ser seleccionados una vez. Los pacientes cumplen los requisitos para el estudio si cumplen todos de los siguientes criterios:

1. Los pacientes deben tener al menos 18 años de edad en el momento de firmar el consentimiento informado.
2. Tratados con eculizumab de acuerdo con la recomendación posológica de la ficha técnica para la HPN (900 mg cada 14 días $\pm$ 2 días) durante, al menos, 6 meses antes de la incorporación al estudio y que no se haya saltado ninguna dosis en los 2 meses previos a la incorporación al estudio y no más de 2 dosis fuera del margen de la visita.
3. Niveles de lactato deshidrogenasa $\leq 1,5 \times$ LSN (límite superior de la normalidad), de acuerdo con el laboratorio central, en la selección. La muestra se debe obtener en las 24 horas previas o inmediatamente antes de una administración de dosis de eculizumab programada (es decir, con el nivel mínimo de eculizumab).
4. Diagnóstico documentado de HPN confirmado mediante evaluación con citometría de flujo de alta sensibilidad (Borowitz MJ, et al., Cytometry B Clin Cytom. 2010;78(4):211-230).
5. Vacunados contra infecciones meningocócicas en los 3 años previos al inicio del fármaco del estudio o en dicho momento, para reducir el riesgo de infección meningocócica (*N. meningitidis*).
6. Peso corporal ≥ 40 a < 100 kg, y en opinión del investigador, con probabilidad de permanecer dentro de este intervalo de peso corporal durante la duración del estudio.
7. Las pacientes que pueden quedarse embarazadas y los pacientes con parejas que pueden quedarse embarazadas deben seguir la guía sobre anticoncepción especificada en el protocolo mientras reciban el tratamiento y durante 8 meses después de la última dosis del fármaco del estudio.
8. Los pacientes (o su representante legal autorizado) deben estar dispuestos y ser capaces de dar su consentimiento informado por escrito y cumplir con todas las visitas y procedimientos del estudio, incluida la autoadministración de las dosis de ravulizumab SC, y el uso de cualquier dispositivo de recopilación de datos para registrar directamente los datos del paciente.

5. Criterios de exclusión

Los pacientes son excluidos del estudio si cumplen alguno de los siguientes criterios:

1. Más de 1 valor de LDH $> 2 \times$ ULN en los 6 meses previos a la incorporación al estudio.
2. Episodio vascular adverso grave (MAVE) en los 6 meses previos a la incorporación al estudio.
3. Recuento plaquetario $< 30.000/\text{mm}^3$ ($30 \times 10^9/\text{l}$) en la selección.
4. Recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$) en la selección.
5. Antecedentes de trasplante de médula ósea.
6. Antecedentes de infección por *N. meningitidis*.
7. Antecedentes de infecciones sin causa aparente.
8. Infección bacteriana, vírica o fúngica sistémica activa en los 14 días previos a la administración del fármaco del estudio en el día 1.
9. Presencia de fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ ($100,4^\circ\text{F}$) en los 7 días previos a la administración del fármaco del estudio en el día 1.
10. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (demostrado por título de anticuerpos VIH-1 o VIH-2).
11. Antecedentes de tumor maligno en los 5 años siguientes a la selección con la excepción de cáncer de piel no melanoma o carcinoma de cuello uterino in situ que ha sido tratado sin indicios de reaparición.
12. Antecedentes de enfermedad cardíaca, pulmonar, renal, endocrina o hepática (por ejemplo, hepatitis activa) importante o en curso que impide la participación del paciente en un estudio clínico en investigación.
13. Afecciones médicas inestables (por ejemplo, isquemia miocárdica, hemorragia gastrointestinal activa, insuficiencia cardíaca congestiva grave, necesidad prevista de cirugía mayor en los 6 meses siguientes al día

1, anemia crónica coexistente no relacionada con la HPN) que haga improbable que los pacientes toleren los requisitos del protocolo).

14. Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier ingrediente contenido en el fármaco del estudio que incluye hipersensibilidad a proteínas murinas.

15. Pacientes que planeen quedarse embarazadas o que estén actualmente embarazadas o en periodo de lactancia.

16. Pacientes con un resultado positivo en la prueba de embarazo en la selección o el día 1.

17. Afección (Afecciones) médica(s) o psicológica(s) conocida(s) o factor de riesgo que pueda(n) interferir con la plena participación del paciente en el estudio, suponer un riesgo adicional para el paciente o confundir el resultado del estudio.

18. Historia conocida o sospecha de abuso o dependencia de drogas o alcohol en el plazo de 1 año antes de la selección.

19. Incapacidad para cumplir los requisitos de la autoadministración SC.

20. Incapacidad para desplazarse a la clínica para las visitas semanales durante el periodo de tratamiento aleatorizado o para cumplir los requisitos logísticos del fármaco del estudio.

21. Está prohibido el uso concomitante de anticoagulantes si no se está en un régimen estable durante al menos 2 semanas antes de la incorporación al estudio.

22. Participación en otro estudio o uso de cualquier terapia experimental en los 30 días previos al inicio del fármaco del estudio en el día 1 de este estudio o en las 5 semividas de ese producto en investigación, lo que sea mayor (excepto para la participación en estudios observacionales [por ejemplo, registro de HPN]).

23. Recibió cualquier otro antagonista C5 experimental en cualquier momento

6. Fármaco y dispositivo médico del estudio

a. Ravulizumab

Ravulizumab SC se formula a pH 7,4 y se suministra en cartuchos de 3,5 ml de un solo uso. Cada cartucho de ravulizumab SC contiene 245 mg o 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables. Ravulizumab IV se formula a un pH de 7,0 y se suministra en viales de 30 ml de un solo uso. Cada vial de ravulizumab IV contiene 300 mg de ravulizumab (10 mg/ml) en fosfato de sodio 10 mM, cloruro sódico 150 mM, 0,02 % de polisorbato 80 y agua para inyectables.

Tanto las formulaciones de ravulizumab SC como de ravulizumab IV son adecuadas para uso en humanos y se fabrican según las actuales prácticas correctas de fabricación. Detalles referentes a las formulaciones de ravulizumab SC y ravulizumab IV se presentan en la Tabla 7. Las tablas de referencia de administración para los grupos de ravulizumab SC y ravulizumab IV se presentan en las Tablas 8 y 9, respectivamente.

Tabla 7: Fármaco del estudio administrado

	Ravulizumab SC (terapia de prueba)	Ravulizumab IV (terapia de referencia)
Forma farmacéutica	Disolución acuosa concentrada estéril y sin conservantes (70 mg/ml) en cartucho precargado de 3,5 ml de un solo uso diseñado para su uso en un sistema de administración corporal de un solo uso	Disolución acuosa concentrada estéril y sin conservantes (10 mg/ml) en viales de 30 ml de un solo uso
Vía de administración	Infusión SC por el SAC de ravulizumab ^a	Infusión IV diluyendo en solución salina disponible comercialmente (inyección de 0,9 % de cloruro sódico; farmacopea específica del país)

	Ravulizumab SC (terapia de prueba)	Ravulizumab IV (terapia de referencia)
Envase y suministro	El cierre del envase primario de ravulizumab es un cartucho de polímero olefinico cíclico, Crystal Zenith, tapado con tapón de caucho butílico y un conjunto de rosca telescópica.	Viales de vidrio de borosilicato de tipo 1 de la Farmacopea Estadounidense/ Farmacopea Europea y tapados con un tapón de caucho butílico con un sello de aluminio y una cápsula de cierre extraíble.
	El SAC de ravulizumab se suministra en kits envasado conjuntamente con el cartucho precargado y el dispositivo.	El fármaco del estudio se suministra en kits.
Descripción física del fármaco del estudio	Color de claro a translúcido, ligeramente amarillento, prácticamente libre de partículas	Color de claro a translúcido, ligeramente blanquecino, prácticamente libre de partículas
Fabricante	Alexion u organización de fabricación por contrato	Alexion u organización de fabricación por contrato
^a El SAC de ravulizumab es un producto de combinación de fármaco-dispositivo de un cartucho precargado que contiene ravulizumab y el dispositivo West SmartDose que se envasa conjuntamente para administración SC. Abreviaturas: IV = intravenosa; SAC = sistema de administración corporal; SC = subcutánea.		

Tabla 8: Tabla de referencia de dosis para el grupo de ravulizumab subcutáneo

Tipo de dosis	Peso corporal (kg) ^a	Dosis (mg)	Volumen de ravulizumab (ml)	Volumen de solución salina (ml)	Volumen total (ml)	Duración mínima de la infusión minutos (horas)	Tasa máxima de infusión (ml/hora)
Carga (IV)	≥ 40 a < 60	2400 ^a	240	240	480	114 (1,9)	253
	≥ 60 a < 100	2700 ^a	270	270	540	102 (1,7)	318
Mantenimiento (SC)	≥ 40 a < 100	490	3,5 ml × 2	NA	7,0 ml	9 minutos (0,15) ^b	23,3

Nota: Se proporcionan instrucciones adicionales de preparación de dosis en el manual de farmacia.

^a Dosis de ravulizumab IV.

^b La tasa de infusión SC está preprogramada en el dispositivo. Nueve minutos es una aproximación basada en las instrucciones para su uso.

Abreviaturas: IV = intravenosa; NA = no procede; SC = subcutánea.

Tabla 9: Tabla de referencia de dosis para el grupo de ravulizumab intravenoso

Tipo de dosis	Peso corporal (kg) ^a	Dosis (mg)	Volumen de ravulizumab (ml)	Volumen de solución salina (ml)	Volumen total (ml)	Duración mínima de la infusión minutos (horas)	Tasa máxima de infusión (ml/hora)
Carga (IV)	≥ 40 a < 60	2400	240	240	480	114 (1,9)	253
	≥ 60 a < 100	2700	270	270	540	102 (1,7)	318
Mantenimiento (IV)	≥ 40 a < 60	3000	300	300	600	140 (2,4)	250

Tipo de dosis	Peso corporal (kg) ^a	Dosis (mg)	Volumen de ravulizumab (ml)	Volumen de solución salina (ml)	Volumen total (ml)	Duración mínima de la infusión minutos (horas)	Tasa máxima de infusión (ml/hora)
	≥ 60 a < 100	3300	330	330	660	120 (2,0)	330
Extensión (SC)	≥ 40 a < 100	490	3,5 ml × 2	NA	7,0 ml	9 minutos (0,15)	23,3

Nota: Se proporcionan instrucciones adicionales de preparación de dosis en el manual de farmacia.

^a La pauta posológica se basa en el peso corporal anotado de la última visita del estudio.

Abreviaturas: IV = intravenosa; NA = no procede; SC = subcutánea.

Durante el periodo de tratamiento aleatorizado, un miembro cualificado del equipo del estudio del sitio administra ravulizumab SC a pacientes en la clínica cada semana. Durante el periodo de extensión, y tras la finalización de la formación requerida, los pacientes se autoadministran sus infusiones semanales en casa, excepto como se indique en el programa de evaluaciones.

El paciente seguirá las instrucciones de uso ("IFU") como están escritas. En caso de mal funcionamiento de un sistema de administración corporal (SAC) donde no se administra dosis o se administra una dosis parcial, el paciente usará un SAC nuevo para garantizar que el paciente reciba al menos 490 mg de ravulizumab SC.

Ravulizumab IV no se administra como una inyección IV lenta o inyección en embolada. Las infusiones de ravulizumab IV se preparan usando técnica aséptica. La dosis de ravulizumab requerida por el paciente se diluye adicionalmente como se especifica en las Tablas 8 y 9. Una vez se prepara la disolución para administración para un paciente, solo se administra a ese paciente. El fármaco se administra usando un juego de tubos IV a través de una bomba de infusión. Se requiere el uso de un filtro de 0,2 micrómetros durante la infusión de ravulizumab IV. Los viales del fármaco del estudio son únicamente para un solo uso y cualquier medicamento que quede en el vial no se usará para otro paciente.

La estabilidad en almacén en uso de la disolución para administración es 6 horas a temperatura ambiente. La fecha y hora de caducidad de la disolución para administración se calcula a partir de la rotura del primer vial. La dosis se administra dentro de la fecha y hora de caducidad.

b. Sistema de administración corporal (SAC)

El producto de combinación de fármaco-dispositivo de SAC de ravulizumab consiste en un cartucho precargado que contiene ravulizumab SC y un inyector corporal. El SAC de ravulizumab es un dispositivo de infusión compacto, estéril, de un solo uso, electromecánico y ponible que administra una dosis fija de ravulizumab de una unidad de cartucho precargado en un tejido SC a una tasa fija a través de una aguja de calibre 29 de acero inoxidable. El dispositivo es un dispositivo médico estéril, de un solo uso, quirúrgicamente invasivo y activo para uso transitorio según las definiciones de la Directiva 93/42/CEE sobre dispositivos médicos. El dispositivo contiene baterías no extraíbles e incluye un parche adhesivo biocompatible. El dispositivo con el adhesivo se retira de la piel tras finalizar la dosis.

El cierre del envase primario (cartucho) consiste en un cartucho de CZ de 5 ml con un tabique elastomérico de clorobutilo, un pistón elastomérico de clorobutilo y un TSA que está roscado en el pistón. El cartucho de CZ precargado está envasado conjuntamente con el inyector corporal en una bandeja alveolada de 2 compartimentos. El paciente carga la unidad de cartucho precargado en el dispositivo inmediatamente antes de uso. El dispositivo se diseña para su uso únicamente con el cartucho precargado de 3,5 ml proporcionado.

Después de cargar el cartucho en el dispositivo, adherir el dispositivo a la piel, y la activación del dispositivo, la dosis de 3,5 ml se administra en menos de 10 minutos.

Tras el periodo de tratamiento aleatorizado y la finalización de la formación sobre el uso del dispositivo por un miembro cualificado del equipo del estudio del sitio, todos los pacientes se autoadministrarán las dosis de ravulizumab SC como se especifica en el SoA.

La combinación de fármaco-dispositivo de SAC de ravulizumab consiste en 2 partes: un cartucho precargado que contiene ravulizumab y el inyector corporal. El cartucho precargado y las partes constituyentes del dispositivo se envasan conjuntamente en un envase alveolado termoformado con una tapa de Tyvek sobre el compartimento que contiene el dispositivo para proporcionar una barrera estéril. El acondicionamiento secundario consiste en un cartón

para embalaje que contiene el envase alveolado y un prospecto con instrucciones relevantes. Una etiqueta de seguimiento de identificación está adherida al blíster cubierto de Tyvek, una etiqueta de número de serie adherida en el lado del dispositivo y una etiqueta de panel único está adherida a cada cartucho.

5 **c. Manipulación, almacenamiento, recuento y administración**

A continuación se tratan detalles referentes a la preparación, manipulación, almacenamiento, recuento y administración del fármaco del estudio (ravulizumab IV y ravulizumab SC como parte de los kits de SAC de ravulizumab), tanto si se administra en la clínica como si se autoadministra en casa.

Para administración en la clínica de ravulizumab IV y ravulizumab SC, los kits de fármaco del estudio son autorizados para distribución a cada sitio tras la recepción de toda la documentación requerida basándose en las reglamentaciones aplicables. Tras la recepción de los kits de fármaco del estudio al sitio del estudio, el farmacéutico o representante saca inmediatamente los kits del fármaco del estudio del refrigerador de transporte y los guarda en sus cajas originales en condiciones refrigeradas a 2 °C a 8 °C (35 °F a 47 °F) y protegidos de la luz. El medicamento mezclado con ravulizumab IV y los kits de SAC de ravulizumab están a temperatura ambiente antes de la administración. El material no se calienta (por ejemplo, usando un microondas u otra fuente de calor). Solo el personal autorizado del sitio puede suministrar o administrar el fármaco del estudio. El paciente recibe formación, por un miembro cualificado del equipo del estudio del sitio, para la autoadministración usando el SAC de ravulizumab en el día 71, y la autoadministración en los momentos designados. Todos los fármacos del estudio se almacenan en un área segura, ambientalmente controlada y monitorizada (manual o automatizada) según las condiciones de almacenamiento etiquetadas con acceso limitado al investigador y personal autorizado del sitio. El investigador, institución, farmacéutico o jefe de la institución médica (si procede) es responsable del recuento, conciliación y mantenimiento de registros (es decir, registros de recepción, conciliación y destino final) del fármaco del estudio. A menos que procedimientos institucionales requieran la destrucción inmediata del fármaco del estudio ravulizumab IV usado, se realiza el recuento de viales de fármaco del estudio IV usado y sin usar. El SAC de ravulizumab es un dispositivo de un solo uso que se desecha inmediatamente en un recipiente de residuos biológicos después de la administración del fármaco. El recuento se realiza en cartuchos y dispositivos usados y sin usar. Al final del estudio, se realiza una conciliación final entre la cantidad de kits del fármaco del estudio suministrados, dispensados y posteriormente destruidos o devueltos.

Para la administración en casa de ravulizumab SC, los kits de SAC de ravulizumab para la autoadministración semanal durante el periodo de extensión se proporcionan a los pacientes según requisitos regionales y locales. Tras la recepción de los kits de SAC de ravulizumab, el paciente los guarda inmediatamente según las instrucciones para su uso. Los pacientes deberán seguir las instrucciones de formación e instrucciones para su uso en cada día de administración para garantizar la administración apropiada de su dosis de ravulizumab, así como para documentar la autoadministración y los resultados usando un diario electrónico.

d. Terapia anterior y concomitante

Se registrarán las medicaciones anteriores (incluyendo vitaminas y preparados herbales), que incluyen los tratados en los criterios de exclusión y procedimientos (cualquier intervención terapéutica, tal como cirugía/biopsia o terapia física) que el paciente tome o reciba en los 28 días previos al comienzo de la selección hasta la dosis de fármaco del estudio en los cuadernos electrónicos de recogida de datos (CRDe) del paciente. Además, se recogerán antecedentes de vacunación meningocócica durante los 3 años previos a la primera dosis de fármaco del estudio. Las transfusiones de concentrados de eritrocitos recibidas 1 año antes de la administración del fármaco del estudio se registrarán en el CRDe del paciente.

Todo el uso de medicación y procedimientos realizados durante el estudio se registrarán en el documento fuente/historia clínica y CRDe del paciente. Este registro incluye todos los medicamentos de venta con receta, productos herbales, vitaminas, minerales, medicaciones de venta sin receta y medicaciones actuales para HPN. Las medicaciones concomitantes se registrarán desde la primera infusión del fármaco del estudio hasta 30 días después de la última dosis de fármaco del estudio del paciente, a menos que el paciente pase a un tratamiento alternativo para HPN. También se registrará cualquier cambio en las medicaciones concomitantes en el documento fuente/historia clínica y CRDe del paciente. Cualquier medicación concomitante considerada necesaria para el tratamiento habitual del paciente durante el estudio, o para el tratamiento de cualquier acontecimiento adverso, junto con las medicaciones permitidas descritas a continuación, puede ser dada a criterio del investigador. Sin embargo, es responsabilidad del investigador garantizar que los detalles referentes a todas las medicaciones se registren por completo en el documento fuente/historia clínica y CRDe del paciente. Se prohíbe el uso concomitante de anticoagulantes si no se ha seguido un régimen de dosis estable durante al menos 2 semanas antes de la incorporación al estudio. Se prohíbe el uso de inhibidores del complemento distintos del tratamiento del estudio asignado al paciente.

e. Modificación de la dosis o del grupo de tratamiento

Los pacientes que recibieron ravulizumab IV durante el periodo de tratamiento aleatorizado se cambian a ravulizumab SC 490 mg cs al comienzo del periodo de extensión y continúan con este tratamiento durante la duración del estudio.

Durante el periodo de tratamiento aleatorizado, si algún paciente administrado con ravulizumab IV alcanzara un peso corporal ≥ 100 kg antes del día 71, los datos del paciente serán excluidos del análisis del criterio principal de valoración y el paciente será retirado del estudio. Si el peso del paciente corporal es ≥ 100 kg en el día 71, los datos del paciente serán incluidos en el análisis principal. El paciente será retirado del estudio tras la finalización de la evaluaciones predosis del día 71. Durante el periodo de tratamiento aleatorizado, si algún paciente administrado con ravulizumab SC alcanza un peso corporal ≥ 100 kg, el paciente será retirado del tratamiento. Los datos del paciente no se incluyen en el análisis del criterio principal de valoración, a menos que la primera observación de dicho peso para ese paciente fuera en la evaluación del día 71. Si algún paciente administrado con ravulizumab SC alcanza un peso corporal ≥ 100 kg, el paciente será retirado del tratamiento. No se permite ninguna otra modificación de dosis o del grupo de tratamiento en el estudio.

7. Evaluaciones y procedimientos del estudio

Los procedimientos del estudio y su momento exacto se resumen en las Tablas 4-6. No se permiten dispensas o exenciones al protocolo.

Se recogen muestras de sangre y orina en los momentos indicados en las Tablas 4-6. Durante el estudio se miden los siguientes parámetros de laboratorio relacionados con la enfermedad: lactato deshidrogenasa, cifra de reticulocitos, tamaño de clones de RBC de hemoglobinuria paroxística nocturna evaluado por citometría de flujo de alta sensibilidad (Borowitz MJ, et al., Cytometry B Clin Cytom. 2010;78(4):211-230) y filtración glomerular estimada (calculada usando la fórmula de Modificación de la dieta en enfermedad renal).

El logro de la evitación de transfusiones se define como pacientes que siguieron sin transfusiones y no requirieron una transfusión después de la primera dosis del fármaco del estudio.

Hemólisis en brecha se define como al menos 1 síntoma nuevo o síntoma que empeora o signo de hemólisis intravascular (fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento [disnea], anemia [hemoglobina < 10 g/dl], MAVE que incluye trombosis, disfagia o disfunción eréctil) en presencia de LDH elevado $\geq 2 \times$ ULN como es evaluado por el laboratorio central.

Hemoglobina estabilizada se define como la evitación de una disminución ≥ 2 g/dl en el nivel de hemoglobina desde el nivel basal en ausencia de transfusión desde el nivel basal hasta el final del periodo de interés.

El investigador o representante evalúa a cada paciente para sus signos y síntomas de HPN, que pueden incluir los siguientes: cansancio, dolor torácico, dolor abdominal, disnea, disfagia, disfunción eréctil y orina roja/oscura o hemoglobinuria.

Se facilitan dos escalas de HRQoL validadas a los pacientes antes de administrar el fármaco del estudio, y en los momentos especificados en las Tablas 4-6. La Escala de Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas (FACIT)-Fatiga, Versión 4.0, es una recopilación de cuestionarios de HRQoL referentes al tratamiento de los síntomas de la fatiga debido a una enfermedad crónica. FACIT-Fatiga es un cuestionario de 13 ítems que evalúa la fatiga autoinformada y su impacto sobre actividades diarias y función durante los 7 días precedentes. Los pacientes puntúan cada ítem en una escala de 5 puntos: 0 (en absoluto) a 4 (mucho). Las puntuaciones totales varían de 0 a 52, indicando una mayor puntuación una mejor HRQoL.

La escala Core 30 del cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30) de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), versión 3.0, es un cuestionario desarrollado para evaluar la HRQoL de pacientes con cáncer. El cuestionario incluye las siguientes subescalas: estado de salud global, escalas funcionales (funcionamiento físico, actividades cotidianas, funcionamiento emocional, funcionamiento cognitivo y funcionamiento social), escalas de síntomas (fatiga, náuseas y vómitos y dolor) e ítems independientes (disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades económicas). Las treinta preguntas están relacionadas con HRQoL, siendo puntuadas las primeras 28 preguntas en una escala de 4 puntos (1 = en absoluto a 4 = mucho), y mostrando las 2 preguntas finales la salud general del paciente y la HRQoL puntuada en una escala de 1 (muy mal) a 7 (excelente). Cada subescala tiene un intervalo del 0 % al 100 %, representando una alta puntuación un mayor nivel de respuesta. Por lo tanto, un alta puntuación para una escala funcional representa un alto nivel de funcionamiento, pero una alta puntuación para una escala de síntomas representa un alto nivel de sintomatología/problema.

La satisfacción con el tratamiento y los cuestionarios de preferencias del paciente (PPQ) también se facilitan a los pacientes en los momentos especificados en las Tablas 4-6. El cuestionario de satisfacción con la administración del tratamiento (TASQ) es un cuestionario validado que evalúa las percepciones y satisfacción del paciente con el tratamiento con eculizumab IV, ravulizumab IV o ravulizumab SC (Theodore-Oklota C, et al., Validation of a treatment satisfaction questionnaire in non-Hodgkin lymphoma: assessing the change from intravenous to subcutaneous administration of rituximab. Patient Preference and Adherence. 2016;10:1767-1776). TASQ puntúa la satisfacción con el tratamiento a través de 5 dominios: impacto físico, impacto psicológico, impacto sobre ADL, conveniencia y satisfacción. Cada dominio ofrece hasta 5 opciones de respuesta, indicando puntuaciones más bajas una respuesta más positiva. La puntuación se completa sumando cada uno de los 5 dominios.

Un cuestionario de preferencias del paciente (PPQ) evalúa la preferencia global de un paciente por ravulizumab SC con respecto a eculizumab IV. PPQ registra las preferencias como 'IV.', 'SC.', o 'sin preferencia' y evalúa la preferencia en una escala de 3 puntos como 'muy fuerte', 'bastante fuerte', o 'no muy fuerte'. Junto con la evaluación, a los pacientes también les pide que den 2 motivos principales para su preferencia de tratamiento. Las opciones incluyen 'se siente menos angustiado emocionalmente', 'requiere menos tiempo en la clínica', 'menor nivel de dolor en el sitio de infusión', 'se siente más cómodo durante la administración' u 'otro motivo'.

8. Evaluaciones de seguridad

El investigador o representante se reúne con los pacientes para tratar los posibles riesgos de seguridad de episodios vasculares adversos graves (MAVE). Se recopila la descripción de MAVE que incluye el método de diagnóstico (por ejemplo, imagen por resonancia magnética, ultrasonidos, angiograma), fecha de diagnóstico y fecha de resolución (o en curso) en el CRDe como parte de los antecedentes médicos del paciente (antes del nivel basal) y durante todo el estudio. Un MAVE se define como sigue: tromboflebitis/trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina inestable, trombosis venosa renal, oclusión vascular periférica aguda, trombosis venosa mesentérica/visceral o infarto, trombosis arterial mesentérica/visceral o infarto, trombosis hepática/de la vena porta (síndrome de Budd-Chiari), oclusión de la arteria cerebral/accidente cerebrovascular, oclusión venosa cerebral, trombosis arterial renal, gangrena (no traumática; no diabética), amputación (no traumática; no diabética) y/o trombosis dérmica.

Una exploración física incluye las siguientes evaluaciones: aspecto general; piel; cabeza, oído, ojo, nariz y garganta; cuello; ganglios linfáticos; pecho; corazón; cavidad abdominal; extremidad; sistema nervioso central; y sistema musculoesquelético. Una exploración física abreviada consiste en un examen relevante de sistemas y aparatos basándose en el criterio del investigador y los síntomas del paciente. Las mediciones de los signos vitales se hacen después de que el paciente haya estado en reposo durante al menos 5 minutos, e incluyen tensión arterial sistólica y diastólica (TA; mm Hg), frecuencia cardíaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura (°C o °F).

Se obtiene un único electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones como se expone brevemente en las Tablas 4-6 usando una máquina de ECG que calcula automáticamente la frecuencia cardíaca y mide los intervalos PR, QRS, QT y QTc. Los pacientes deben estar en posición supina durante aproximadamente 5 a 10 minutos antes de la obtención del ECG y seguir en posición supina, pero despiertos, durante la obtención del ECG. El investigador o representante es responsable de revisar el ECG para evaluar si el ECG está dentro de los límites de la normalidad y determinar la importancia clínica de los resultados. Estas evaluaciones se indican en el CRDe.

Las evaluaciones de laboratorio se realizan en la instalación del laboratorio central. Cualquier resultado anormal clínicamente significativo es seguido hasta la resolución o estabilización. Si hay una sospecha de hemólisis en brecha, deberá tener lugar una visita no programada, en cuyo momento se recoge una muestra para el análisis de LDH, FC, FD y ADA por el laboratorio central. Datos de laboratorio anormales clínicamente significativos asociados a la enfermedad preexistente no se consideran AE, a menos que el investigador juzgue que son más graves de lo esperado para la afección del paciente.

Se analizan muestras de orina. Se realiza un examen microscópico de muestras de orina si los resultados del análisis macroscópico son anormales. También se analizan muestras de orina para medir proteína y creatinina para calcular la relación proteína:creatinina en orina.

Se requiere una prueba del virus de la inmunodeficiencia humana para VIH-1 y VIH-2 de todos los pacientes antes de la inclusión. No se incluyen pacientes que sean VIH positivos.

Se recogen muestras de sangre para probar la presencia de ADA contra ravulizumab en suero antes de la administración del fármaco del estudio. Se puede realizar caracterización adicional de respuestas de anticuerpos según convenga, que incluye anticuerpos de unión y neutralizantes, FC/FD, seguridad y actividad de ravulizumab. Los anticuerpos contra ravulizumab se evalúan en muestras de suero recogidas de todos los pacientes según las Tablas 4-6. Las muestras de suero se criban para la unión de anticuerpos a ravulizumab y se informa el título de muestras positivas confirmadas. El patrocinador o bien realiza o supervisa un ensayo validado para detectar y caracterizar anticuerpos contra ravulizumab.

El paciente (o cuando convenga, un cuidador, apoderado o el representante legal autorizado del paciente) informa al investigador o representante cualificado de los acontecimientos adversos (AE) y acontecimientos adversos graves (SAE). Un acontecimiento adverso del dispositivo (ADE) es un AE relacionado con el uso de un dispositivo médico en investigación. El investigador o representante cualificado determina los ADE y ADE graves (SADE).

Un acontecimiento adverso es cualquier manifestación médica perjudicial en un paciente administrado con un producto farmacéutico que no tiene necesariamente una relación causal con el tratamiento. Un acontecimiento adverso puede ser, por lo tanto, cualquier signo desfavorable o inesperado (por ejemplo, un resultado de laboratorio anormal), síntoma

o enfermedad asociada temporalmente al uso de un medicamento, tanto considerado relacionado como no con el medicamento. Los acontecimientos que cumplen la definición de acontecimientos adversos incluyen: (1) cualquier resultado anormal de prueba de laboratorio (hematología, bioquímica clínica o análisis de orina) u otras evaluaciones de seguridad (por ejemplo, ECG, exploraciones radiológicas, mediciones de constantes vitales), que incluye aquellos que empeoran desde el nivel basal, o son considerados clínicamente significativos según el criterio médico y científico del investigador (es decir, no relacionados con la progresión de la enfermedad preexistente); (2) agravamiento de una afección preexistente crónica o intermitente que incluye cualquiera de un aumento en la frecuencia y/o intensidad de la afección; (3) nuevas afecciones detectadas o diagnosticadas después de la administración del fármaco del estudio aún cuando puedan haber estado presentes antes del inicio del estudio; y (4) signos, síntomas, o las secuelas clínicas de una sospecha de interacción fármaco-fármaco. La "falta de eficacia" o "fallo en la acción farmacológica esperada" en sí no se informan como un acontecimiento adverso o acontecimiento adverso grave. Dichos casos se registran en las evaluaciones de eficacia. Sin embargo, los signos, síntomas y/o secuelas clínicas resultantes de la falta de eficacia se informan como un acontecimiento adverso o acontecimiento adverso grave si cumplen las definiciones.

Los acontecimientos que no cumplen la definición de acontecimiento adverso incluyen: (1) procedimiento médico o quirúrgico (por ejemplo, endoscopia, apendectomía): la afección que conduce al procedimiento es el AE. Situaciones en las que no ocurrió un acontecimiento médico desfavorable (por ejemplo, hospitalización para intervención quirúrgica programada si se planificó antes de la firma de la DCI, ingresos por motivos sociales o por comodidad); (2) fluctuaciones anticipadas día a día de enfermedad(es) o afección (afecciones) preexistentes presentes o detectadas al comienzo del estudio que no empeoran; (3) la falta de efecto del fármaco no es un AE en estudios clínicos, debido a que el fin del estudio clínico es establecer el efecto del fármaco; o (4) un error de medicación (incluyendo mal uso intencionado, abuso y sobredosis del producto) o uso distinto de lo que se define en el protocolo no se considera un acontecimiento adverso a menos que exista una manifestación médica desfavorable como resultado de un error de medicación.

Si un acontecimiento no es un acontecimiento adverso por la definición anterior, entonces no puede ser un acontecimiento adverso grave aunque se cumplan las condiciones graves (por ejemplo, hospitalización por los signos/síntomas de la enfermedad en estudio, muerte debida a empeoramiento de la enfermedad). Un acontecimiento adverso grave se define como cualquier manifestación médica desfavorable que en cualquier dosis cumple uno de los siguientes criterios.

1. Produce la muerte.

2. Es potencialmente mortal. El término 'potencialmente mortal' en la definición de 'grave' se refiere a un acontecimiento en el que el paciente estuvo en riesgo de muerte en el momento del acontecimiento. No se refiere a un acontecimiento, que hipotéticamente podría haber causado la muerte, si fuera más grave.

3. Requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente. En general, hospitalización significa que el paciente ha estado retenido (que normalmente implica al menos una estancia durante la noche) en el hospital o servicio de urgencias para observación y/o tratamiento que no habría sido apropiado en la consulta del médico o ámbito ambulatorio. Las complicaciones que ocurren durante la hospitalización son acontecimientos adversos. Si una complicación prolonga la hospitalización o cumple cualquier otro criterio grave, el acontecimiento es grave. Cuando se duda en cuanto a si la "hospitalización" ocurrió o era necesaria, el acontecimiento adverso se debe considerar grave. La hospitalización para tratamiento programado de una afección preexistente que no empeoró desde el nivel basal no se considera un AE.

4. Produce discapacidad/incapacidad persistente. El término discapacidad significa una alteración sustancial de la capacidad de una persona para realizar funciones normales de la vida.

5. Es un anomalía congénita/defecto congénito.

Esta definición no pretende incluir experiencias de significancia médica relativamente menor, tales como cefalea sin complicaciones, náuseas, vómitos, diarrea, gripe y traumatismo accidental (por ejemplo, esguince de tobillo) que pueden interferir con o prevenir las funciones normales de la vida, pero no constituyen una alteración sustancial.

Las sospechas de reacción adversa grave e imprevista (SUSAR) son acontecimientos graves que no están enumerados en el IB, pero que el investigador identifica como relacionados con el producto en investigación o procedimiento. El Código de Regulaciones Federales (CFR) 312.32, título 21, de los Estados Unidos y la Directiva 2001/20/CE de la Unión Europea sobre ensayos clínicos con los documentos de orientación detallados asociados, o requisitos reglamentarios nacionales de los países participantes, requieren la notificación de SUSAR.

Un acontecimiento adverso relacionado con el uso de un dispositivo médico en investigación incluye cualquier acontecimiento adverso resultante de insuficiencias o deficiencias en las instrucciones para su uso, el empleo, la instalación, el funcionamiento o cualquier mal funcionamiento del dispositivo médico en investigación.

Un acontecimiento adverso del dispositivo (ADE) incluye cualquier acontecimiento que sea el resultado de error de uso o mal uso intencionado. El error de uso se refiere a un acto u omisión de un acto que da como resultado una respuesta diferente del dispositivo de la que está prevista por el fabricante o el usuario. Una respuesta fisiológica inesperada del sujeto no constituye en sí un error de uso.

Un efecto adverso grave del dispositivo (SADE) es un ADE que ha producido cualquiera de las consecuencias características de un SAE.

Un efecto adverso grave del dispositivo imprevisto (USADE) es un SADE que por su naturaleza, incidencia, intensidad u resultado no se ha identificado en la versión actual del SAC de ravulizumab IB como un acontecimiento esperado.

Una deficiencia del dispositivo es una deficiencia de un dispositivo médico en investigación relacionado con su identidad, calidad, durabilidad, fiabilidad, seguridad o rendimiento. Esto puede ser debido a mal funcionamiento, uso erróneo, error del usuario, etiquetado no adecuado o información insuficiente proporcionada por el fabricante.

Al igual que con cualquier antagonista del complemento terminal, el uso de ravulizumab aumenta la susceptibilidad del paciente a infección meningocócica (*N. meningitidis*). Para reducir el riesgo de infección meningocócica, todos los pacientes deberán ser vacunados contra infecciones meningocócicas 3 años antes de, o en el momento de, iniciar el fármaco del estudio. Los pacientes que inician el tratamiento con el fármaco del estudio menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica recibirán tratamiento con antibióticos profilácticos apropiados hasta las 2 semanas después de vacunación. Se recomiendan vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B, si están disponibles, para prevenir serotipos meningocócicos de patógenos comunes. Los pacientes deberán ser vacunados o revacunados según las pautas de vacunación nacionales actuales o la práctica local para el uso de vacunación con inhibidores del complemento (por ejemplo, eculizumab).

La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Se tienen en cuenta las directrices oficiales y la práctica local sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Todos los pacientes serán monitorizados para signos tempranos de infección meningocócica, evaluados inmediatamente si se sospecha de infección, y serán tratados con antibióticos apropiados, si fuera necesario. Para aumentar la concienciación sobre los riesgos y promover la rápida revelación de cualquier signo o síntoma potencial de infección que experimenten los pacientes durante el transcurso del estudio, se les proporcionará una tarjeta de seguridad para que la lleven consigo en todo momento. En cada visita se comentarán y explicarán los posibles riesgos, signos y síntomas.

Las reacciones del sitio de infusión son las localizadas en el sitio de administración del fármaco SC o IV y pueden incluir aquellas tales como eritema, prurito y hematomas. Las reacciones asociadas con la infusión son de naturaleza sistémica que pueden estar inmunomediadas o no inmunomediadas ocurriendo, en general, en horas desde la administración del fármaco. Las reacciones inmunomediadas pueden incluir reacciones alérgicas (por ejemplo, anafilaxis), mientras que las reacciones no inmunomediadas no son específicas (por ejemplo, cefaleas, mareos, náuseas). La monitorización de estas reacciones se realiza como parte de las evaluaciones de seguridad rutinarias para este estudio.

Las reacciones asociadas con la infusión se definen como AE sistémicos (por ejemplo, fiebre, escalofríos, rubor, alteraciones en la frecuencia cardíaca y TA, disnea, náuseas, vómitos, diarrea y erupciones cutáneas generalizadas) que ocurren durante o en las 24 horas desde el inicio de la infusión IV o SC que son evaluadas por el investigador como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con el fármaco del estudio.

El funcionamiento del dispositivo se evalúa usando el resultado notificado del intento de administración de la dosis completa (incluyendo fallo/mal funcionamiento del dispositivo) por los requisitos en las IFU.

9. Evaluaciones farmacocinéticas

El momento exacto de recogida de muestras para la FC es crítico para el criterio principal de valoración para este estudio. El momento del inicio de la dosis administrada en el día 1 es el momento nominal para todas las dosis posteriores y muestras asociadas. Una muestra obtenida fuera de los márgenes de visita de FC asignados se considera una desviación del protocolo. El momento para la siguiente recogida de muestras sigue siendo con respecto al momento nominal del comienzo de la administración de dosis en el día 1. Se recogen muestras de sangre para la determinación de las concentraciones de fármaco en suero antes de la administración del fármaco del estudio en los momentos y dentro de los márgenes indicados en las Tablas 4-6. Para el día 1 del grupo SC y los días 1 y 15 del grupo IV, se recoge una muestra de sangre después de la dosis en los 30 minutos desde el final de la infusión. Para el día 57 del grupo IV, se recoge una muestra de sangre durante la visita del sitio; no se administra dosis en el día 57. Se registra la fecha y hora (tiempo de reloj de 24 horas) de cada adquisición de muestra.

En el caso de hemólisis en brecha, se requiere una muestra FC adicional. Las muestras sin usar pueden ser retenidas durante un periodo de hasta 5 años para realizar evaluaciones adicionales relacionadas con ravulizumab según sea necesario.

La concentración de ravulizumab en suero se evalúa con el tiempo con el criterio principal de valoración ($C_{\text{mínima}}$ en el día 71) con el principal parámetro FC de interés. Se pueden explorar otros parámetros FC.

10. Farmacodinámica

Se evalúan las concentraciones de C5 libre con el tiempo. Se recogen muestras de sangre antes de la administración del fármaco del estudio en los momentos y dentro de los márgenes indicados en las Tablas 4-6. Para el día 1 del grupo SC y los días 1 y 15 del grupo IV, se recoge una muestra de sangre después de la dosis en los 30 minutos desde el final de la infusión. Para el día 57 del grupo IV, se recoge una muestra de sangre durante la visita del sitio; no se administra dosis en el día 57. Las muestras obtenidas fuera de los márgenes de visita asignados se consideran desviaciones del protocolo. En el caso de hemólisis en brecha, se requiere una muestra FD adicional. Las muestras sin usar pueden ser retenidas durante un periodo de hasta 5 años para realizar evaluaciones adicionales, según sea necesario.

11. Métodos estadísticos y análisis planificados

La hipótesis estadística es que el día 71 la concentración $C_{\text{mínima}}$ de pacientes tratados con ravulizumab SC por un SAC es no inferior a la de pacientes tratados con ravulizumab IV.

Suponiendo que la relación de las medias geométricas de $C_{\text{mínima}}$ (SC/IV) es 1,03 y el coeficiente de variación es 0,4, 62 pacientes en el grupo de ravulizumab SC y 31 pacientes en el grupo de comparación de ravulizumab IV alcanzarán el 90 % de potencia para detectar la no inferioridad usando una prueba unilateral con un nivel alfa de 0,05 y un límite no de inferioridad FC (NIB) de 0,8. El nivel alfa y NIB se basan en recomendaciones en los documentos de orientación "Standard Approaches to Establishing Bioequivalence" y "Guideline on the Investigation of Bioequivalence", de la Administración Estadounidense de Medicamentos y Alimentos y la Agencia Europea del Medicamento, respectivamente. Este tamaño de muestra se aumenta a 105 pacientes (70 pacientes en el grupo de ravulizumab SC y 35 pacientes en el grupo de ravulizumab IV) para explicar la posibilidad de que hasta el 10 % de pacientes puedan no cumplir los criterios de inclusión en el conjunto de análisis FC. Se realiza un análisis intermedio para evaluar la irrelevancia y realizar una reestimación del tamaño de muestra. Esta reestimación del tamaño de muestra puede conducir a un aumento de hasta 144 pacientes (hasta 96 pacientes en el grupo de ravulizumab SC y 48 pacientes en el grupo de comparación de ravulizumab IV).

Para fines de análisis, las poblaciones se definen en la Tabla 10.

Tabla 10: Poblaciones

Población	Descripción
Incluida	Todos los pacientes que firman la DCI y que se aleatorizan.
Conjunto de análisis FD	Todos los pacientes que reciben al menos 1 dosis de ravulizumab y que tienen datos FD evaluables.
Conjunto de análisis FC	Todos los pacientes que tienen datos FC evaluables ^a y para los que: 1. Todas las dosis hasta el día 64 cumplen con las dosis planificadas y los márgenes de tiempo de administración especificados en el protocolo 2. La muestra FC predosis en el día 71 se ha recogido dentro del margen de tiempo FC especificado en el protocolo
Conjunto de análisis por protocolo	Todos los pacientes en el conjunto de análisis FC que cumplieron todos los criterios de selección clave para el estudio)
Conjunto de análisis completo	Todos los pacientes que reciben al menos 1 dosis de ravulizumab.
Conjunto de análisis de seguridad	Todos los pacientes que reciben al menos 1 dosis de ravulizumab. Los pacientes se analizan según el fármaco del estudio que recibieron en realidad.
Abreviaturas: DCI = declaración de consentimiento informado; FD = farmacodinámica; FC = farmacocinética. Datos FC evaluables se definen como resultados no ausentes generados a partir de muestras que cumplen con los requisitos de integridad de muestras durante la recogida de muestras, almacenamiento, envío y bioanálisis.	

El análisis principal para evaluar la no inferioridad en $C_{\text{mínima}}$ en suero de ravulizumab SC en comparación con ravulizumab IV se realiza después de que todos los pacientes hayan completado todas las evaluaciones requeridas por el protocolo en el periodo de tratamiento aleatorizado. El análisis principal se realiza en el conjunto de análisis FC.

El criterio principal de valoración es la $C_{\text{mínima}}$ de ravulizumab en suero del día 71. Se calcula la relación de la media geométrica de $C_{\text{mínima}}$ para el grupo de ravulizumab SC con respecto a la media geométrica de $C_{\text{mínima}}$ para el grupo de ravulizumab IV con un IC del 90 % bilateral. Si el límite inferior del IC del 90 % para la relación de las medias geométricas (ravulizumab SC/ravulizumab IV) es mayor que el NIB del 80 %, entonces se concluye con que el tratamiento con ravulizumab SC es no inferior al tratamiento con ravulizumab IV.

Para obtener el IC del 90 % anteriormente referenciado, se analizan datos de $C_{\text{mínima}}$ en consideración usando análisis de la varianza. Además de la formulación (SC o IV), el modelo de análisis estadístico tiene en cuenta el peso corporal. Los datos se transforman antes del análisis usando una transformación logarítmica. La estimación de puntos y el IC se calculan y construyen para la diferencia media de parámetros transformados logarítmicamente. Estos se retrotransforman a continuación para presentarse en la escala de relación. Se realizan análisis de sensibilidad repitiendo el análisis principal en los pacientes del grupo completo de análisis (FAS) con datos FC evaluables y el conjunto por protocolo (PPS).

Los análisis secundarios se realizan en el grupo completo de análisis (FAS). Cuando sea aplicable, los resultados del periodo de tratamiento y aleatorización se presentan en paralelo mediante el grupo de tratamiento, sin realizar comparaciones formales. Los resúmenes de datos con el tiempo mientras que los pacientes están recibiendo administración de ravulizumab SC se basan en el tiempo desde la primera exposición a ravulizumab SC. El inicio del periodo de extensión es 56 días desde la primera dosis de ravulizumab SC del paciente para pacientes aleatorizados al grupo SC, mientras que los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo IV reciben una primera dosis de ravulizumab SC. Esta diferencia en la exposición se tiene en cuenta y, como un ejemplo, un resumen para el día 183 (desde la primera dosis de ravulizumab SC) usa los datos del día 183 del estudio de pacientes aleatorizados al grupo SC y datos del día 239 del estudio para pacientes aleatorizados al grupo IV.

Los análisis farmacocinéticos se realizan para todos los pacientes del grupo completo de análisis (FAS) que tienen datos FC evaluables. Puesto que esto es un estudio multicéntrico de pacientes, se puede considerar la censura estadística de datos FC o FD cuando se infiera un error de recogida o manipulación de muestras.

La calidad de vida se evalúa usando el cuestionario de FACIT-Fatiga, Versión 4, así como el cuestionario EORTC QLQ-C30 Versión 3.0. Los datos de estos cuestionarios se resumen en el nivel basal y el día 183, así como cada momento de tiempo posterior al basal aplicable usando estadística descriptiva para variables continuas para el valor observado, así como el cambio desde el nivel basal. La satisfacción del paciente con el tratamiento se evalúa usando puntuaciones TASQ. Estos datos se resumen en el nivel basal y el día 183, así como cada momento de tiempo posterior al basal aplicable usando estadística descriptiva para variables continuas para el valor observado, así como el cambio desde el nivel basal.

La lactato deshidrogenasa se resume en el nivel basal y cada momento de tiempo posterior al basal aplicable usando estadística descriptiva para variables continuas para el valor observado, así como el cambio desde el nivel basal.

El número y proporción de pacientes con hemólisis en brecha se resume con el tiempo presentando el número y proporción de pacientes con una brecha junto con un IC del 95 % bilateral para cada momento de tiempo posterior al basal aplicable. El número y la proporción de pacientes que no requieren una transfusión y el número y proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada se resumen similarmente.

Todos los análisis de seguridad se realizan para el conjunto de seguridad, definido como todos los pacientes que reciben al menos 1 dosis de ravulizumab. Las siguientes definiciones se usan para acontecimientos adversos y acontecimientos adversos del dispositivo (ADE). Un acontecimiento adverso del pretratamiento es cualquier acontecimiento adverso que empiece después de proporcionar consentimiento informado, pero antes de la primera infusión de fármaco del estudio. Un AE surgido durante el tratamiento (TEAE) es cualquier acontecimiento adverso que empiece durante o después de la primera infusión de fármaco del estudio. Todos los ADE ocurren por definición durante o después del inicio de la primera infusión.

La incidencia de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (TEAE) se resume por categoría de órgano, aparato o sistema (SOC) y término preferido en general, por gravedad y por relación con el tratamiento. La incidencia de SAE también se resume. La incidencia de ADE y acontecimientos adversos graves del dispositivo (SADE) se resumen similarmente por SOC y término preferido y por gravedad. Todos los AE y ADE están codificados usando el Medical Dictionary for Regulatory Activities, versión 18 o superior. Los cambios adversos desde el nivel basal en los resultados de la exploración física se clasifican como AE y se analizan en consecuencia.

Los valores observados y cambios desde el nivel basal (última evaluación antes de ravulizumab) en ECG, constantes vitales y evaluaciones de laboratorio se resumen para todas las visitas del estudio aplicables. Para resultados de

laboratorio que se pueden clasificar como normales, bajos o altos basándose en valores del intervalo de la normalidad, los desplazamientos desde el nivel basal en la clasificación se resumen para todas las visitas del estudio aplicables.

Los cambios desde el nivel basal en los intervalos de ECG (PR, RR, QT y QTcF) se resumen para todas las visitas del estudio aplicables. El intervalo de QT se corrige para la frecuencia cardíaca usando la fórmula de Fridericia (QTcF).

Para los datos de inmunogenicidad, se resumen el número y la proporción de pacientes que desarrollan ADA a ravulizumab y los valores de títulos. Se puede explorar la proporción de pacientes con al menos 1 resultado de ADA positivo con el tiempo (siempre positiva) y la proporción de pacientes siempre negativa.

Se realiza un análisis intermedio cuando el 50 % de los pacientes planificados ($n = 105$) ha sido evaluado para el criterio principal de valoración (es decir, 34 pacientes en el grupo de ravulizumab SC y 17 pacientes en el grupo de comparación de ravulizumab IV). Se espera que esto dé al menos 45 pacientes que cumplen los criterios de inclusión en el conjunto de análisis FC. La parte inicial del análisis es para evaluar la irrelevancia para permitir que el patrocinador detenga antes el estudio si es poco probable que conduzca a un resultado final significativo. Esto conserva recursos y no se exponen más pacientes al fármaco del estudio en el supuesto caso de que la no inferioridad parezca ser muy poco probable.

Tras la evaluación de la irrelevancia, pero usando el mismo conjunto de pacientes y datos, se realiza un análisis intermedio de reestimación del tamaño de muestra para volver a evaluar el tamaño requerido del estudio basándose en la estimación del criterio principal de valoración. Se usa un límite de irrelevancia no vinculante basado en la potencia condicional de no inferioridad (CPni) del 20 % de manera que si el patrocinador decide seguir con el estudio, aunque se cruce el límite de irrelevancia, no exista impacto en la tasa de error de tipo I del análisis primario.

El análisis de reestimación del tamaño de muestra (SSR) también se basa en la CPni calculada usando los resultados obtenidos en este análisis intermedio. La CPni se calcula suponiendo valores del 'efecto observado'; es decir, la $C_{\text{mínima}}$ media de la población es igual a la $C_{\text{mínima}}$ media de la muestra en el momento de la reestimación del tamaño de muestra. El máximo número total de pacientes es 144. El tamaño de muestra nunca se reduce del tamaño de muestra planificado de 105 pacientes. Si la CPni es al menos el 90 % para el tamaño de muestra total planificado de 105 pacientes, entonces no se hace aumento en el tamaño de muestra. La decisión a tomar basándose en este análisis de reestimación del tamaño de muestra sigue la siguiente regla: Si $CP_{\text{mín}} \leq CPni < 0,9$, aumentar el tamaño de muestra en solo la cantidad correcta de forma que CPni aumente al 90 %, sujeto a un máximo de 144 pacientes. El intervalo $CP_{\text{mín}} \leq CPni < 0,9$ se denomina la zona prometedora de no inferioridad. Específicamente, si CPni está en su zona prometedora, esta regla de decisión aumenta el tamaño de muestra, al menos de 144 pacientes o el número necesario para reforzar CPni al 90 %.

Tabla 11: Criterios para el análisis de irrelevancia y la reestimación del tamaño de muestra

	Decisión
$CPni \leq 20 \%$	Considerar detener por irrelevancia
$20 \% < CPni < CP_{\text{mín}} \%$	Continuar hasta $N=105$
$CP_{\text{mín}} \% \leq CPni < 90 \%$	Aumentar a más pequeño de $N=144$ o N necesario para $CPni=90 \%$
$90 \% \leq CPni$	Continuar hasta $N=105$
Abreviaturas: $CP_{\text{mín}} = CPni$ = potencia condicional para no inferioridad; N = número [de pacientes]. El límite inferior de la zona prometedora, $CP_{\text{mín}}$, se determina siguiendo el enfoque explicado en Mehta y Pocock (Mehta, 2011) y no se establece explícitamente aquí para evitar un posible sesgo del estudio tras cualquier decisión tomada basada en el análisis de reestimación del tamaño de muestra.	

RESUMEN DE SECUENCIAS

SEQ ID NO:1
GYIFSNIWQ
SEQ ID NO:2
EILPGSGSTEYTFKD
SEQ ID NO:3
YFFGSSPNWYFDV

SEQ ID NO:4
GASENIYGALN
SEQ ID NO:5
GATNLAD
SEQ ID NO:6
QNVLNTPLT
SEQ ID NO:7
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:8
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGASENIYGALN WYQQKPGKAPKLLIYG A TNLADGVPSRFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK VEIK
SEQ ID NO:9
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVERKC CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT V LHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
SEQ ID NO:10
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:11

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG
ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

SEQ ID NO:12

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEW
MGEILPGSGHTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYC
ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:13

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVR
KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSQEDPE
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN

VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLGK

SEQ ID NO:14

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM
GEILPGSGHTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCAR
YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYT
CNVDHKPSNTKVDKTVRCKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLGK

SEQ ID NO:15

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKC
CVECPCPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF
NWWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:16

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM
GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
YFFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNF
GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPPAPPVAGPSVFLFPPK
KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ
FNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

SEQ ID NO:17

GASENIYHALN

SEQ ID NO:18

EILPGSGHTEYTENFKD

SEQ ID NO:19

GHIF SNYW IQ

SEQ ID NO:20

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEW
MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC

ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT
YTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:21
SYAIS
SEQ ID NO:22
GIGPFFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO:23
DTPYFDY
SEQ ID NO:24
SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO:25
DDSNRPS
SEQ ID NO:26
QSFDSLNAEV
SEQ ID NO:27
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPGQGLEWMGGIGPF FGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARDTPYFD YWGQGTLLTVSS
SEQ ID NO:28
DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYQYQKPGQAPVLVIYDDSNRPSG IPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSLNAEVFGGGTK LTVL
SEQ ID NO:29
NYIS
SEQ ID NO:30
IIDPDDSYTEYSPSFQG
SEQ ID NO:31
YEYGGFDI
SEQ ID NO:32
SGDNIGNSYVH
SEQ ID NO:33
KDNDRPS
SEQ ID NO:34
GTYDIESYV

SEQ ID NO:35

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDS
YTEYSPSFQGGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCAR YEYGGFDI
WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:36

SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPS
GIPERFSGSNSGNT ATLTI SGTQA EDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTV L

SEQ ID NO:37

SSYYVA

SEQ ID NO:38

AIYTGSGATYKASWAKG

SEQ ID NO:39

DGGYDYP THAMHY

SEQ ID NO:40

QASQNIGSSLA

SEQ ID NO:41

GASKTHS

SEQ ID NO:42

QSTKVGSSYGNH

SEQ ID NO:43

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWVGAIYT
GSGATYKASWAKGRFTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATYYCASDGGYDYPT
HAMHYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:44

DVVM TQSPSSLSASV GDRVTITCQASQNIGSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKTH
SGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:45

QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIF
TGSGAEYKAWEAKGRVTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDATYYCASDAGYDYP

THAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHE
ALHAHYTRKELSLSP

SEQ ID NO:46

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETES
GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:47

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
SNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWG
QGLTVTVSS

SEQ ID NO:48

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFAGRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:49

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
SNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGK

SEQ ID NO:50

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFAGRGSGETFTLTISLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

REIVINDICACIONES

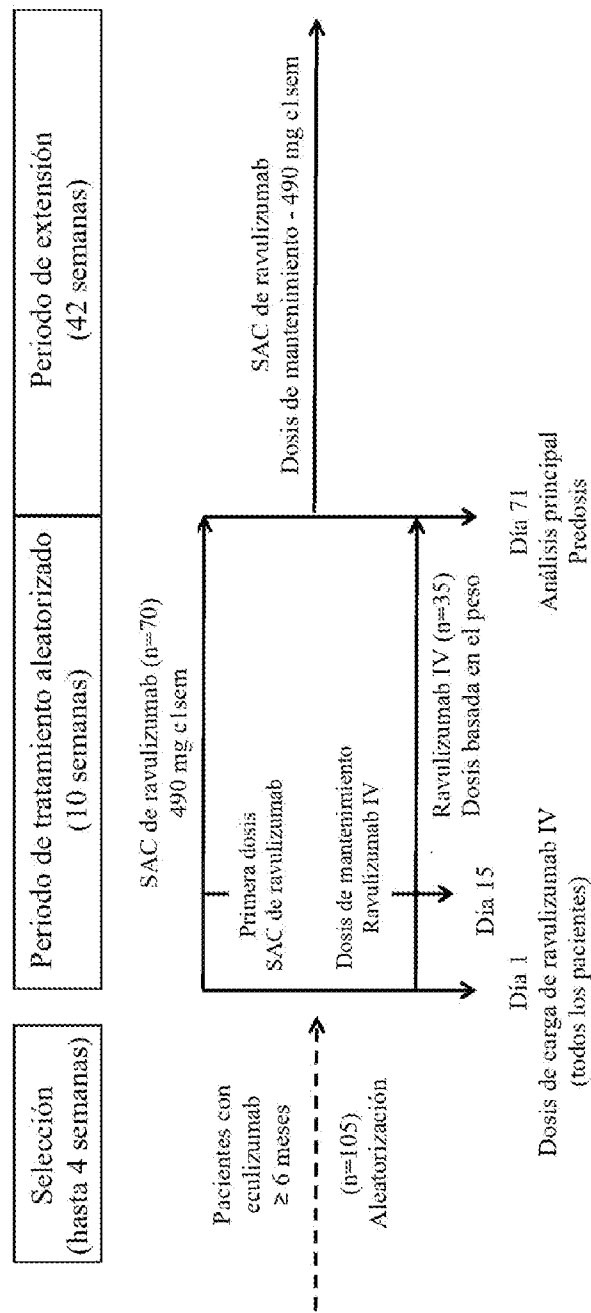
1. Un anticuerpo anti-C5 para su uso en un método de tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en un paciente humano, en donde el anticuerpo anti-C5 comprende un polipéptido de cadena pesada como se expone en SEQ ID NO: 14 y un polipéptido de cadena ligera como se expone en SEQ ID NO: 11, y se administra por vía subcutánea en dosis entre 400 mg y 600 mg.
2. El anticuerpo anti-C5 para su uso según la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es ravulizumab.
3. El anticuerpo anti-C5 para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el método comprende administrar el anticuerpo anti-C5 por vía subcutánea en dosis de 490 mg una vez cada semana.
4. El anticuerpo anti-C5 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el método comprende administrar el anticuerpo anti-C5 por vía subcutánea en dosis de 490 mg una vez a la semana durante tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, un año, dos años, tres años o crónicamente durante el resto de la vida del paciente.
5. El anticuerpo anti-C5 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el método comprende además administrar por vía intravenosa una dosis inicial del anticuerpo anti-C5 antes de la administración subcutánea del anticuerpo anti-C5.
6. El anticuerpo anti-C5 para su uso según la reivindicación 5, en donde el anticuerpo anti-C5 se administra:
 - (a) a un paciente que pesa ≥ 40 a < 60 kg: por vía intravenosa una vez en el día 1 de un ciclo de administración en dosis de 2400 mg; y por vía subcutánea en el día 15 del ciclo de administración y cada semana a partir de aquí en dosis de 490 mg; o
 - (b) a un paciente que pesa ≥ 60 a < 100 kg: por vía intravenosa una vez en el día 1 de un ciclo de administración en dosis de 2700 mg; y por vía subcutánea en el día 15 del ciclo de administración y cada semana a partir de aquí en dosis de 490 mg.
7. El anticuerpo anti-C5 para su uso según la reivindicación 6, en donde:
 - (a) el anticuerpo anti-C5 se administra por vía subcutánea en dosis de 490 mg una vez semanalmente después del ciclo de administración durante hasta 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 21 meses, dos años, o crónicamente durante el resto de la vida del paciente; y/o
 - (b) el ciclo de administración es un total de 10 semanas de tratamiento.
8. El anticuerpo anti-C5 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paciente ha sido tratado previamente con un inhibidor del complemento.
9. El anticuerpo anti-C5 para su uso según la reivindicación 8, en donde el inhibidor del complemento comprende eculizumab.
10. El anticuerpo anti-C5 para su uso según la reivindicación 9, en donde:
 - (a) el tratamiento empieza al menos dos semanas después de la última dosis de eculizumab del paciente;
 - (b) el paciente ha sido tratado con eculizumab durante al menos 6 meses; y/o
 - (c) el paciente ha sido tratado previamente con eculizumab en dosis de 900 mg cada 2 semanas.
11. El anticuerpo anti-C5 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo anti-C5 se administra por vía subcutánea usando un sistema de administración corporal (SAC).
12. El anticuerpo anti-C5 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo anti-C5 es ravulizumab, y el ravulizumab para administración subcutánea comprende:
 - (a) 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables; o
 - (b) 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables.
13. Un kit adecuado para tratar hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en un paciente humano administrando por vía subcutánea una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-C5 en dosis entre 400 mg y 600 mg, comprendiendo el kit:
 - (a) una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-C5 que comprende un polipéptido de cadena pesada como se expone en SEQ ID NO:14 y un polipéptido de cadena ligera como se expone en SEQ ID NO: 11;
 - (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable; y
 - (c) una jeringa o un sistema de administración corporal (SAC).
14. El kit de la reivindicación 12, en donde el anticuerpo anti-C5 es ravulizumab.

15. Un dispositivo que comprende un cartucho precargado de ravulizumab para administración subcutánea envasado conjuntamente con un inyector corporal, en donde ravulizumab para administración subcutánea comprende:

(a) 262,5 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables para administración subcutánea; o

5 (b) 245 mg de ravulizumab (70 mg/ml) en fosfato de sodio 50 mM, arginina 25 mM, 5 % de sacarosa, 0,05 % de polisorbato 80 y agua para inyectables para administración subcutánea.

FIG. 1: Diseño del estudio



Dosis de ravulizumab SC: Día 1 dosis de de carga (IV) = 2400 mg para pacientes que pesan ≥ 40 a < 60 kg y 2700 mg para pacientes que pesan ≥ 60 a < 100 kg; día 15 y todas las dosis SC posteriores = 490 mg cs para todos los pacientes.

Dosis de ravulizumab IV: Día 1 dosis de de carga (IV) = 2400 mg para pacientes que pesan ≥ 40 a < 60 kg y 2700 mg para pacientes que pesan ≥ 60 a < 100 kg; día 15 dosis de mantenimiento (IV) = 3000 mg para pacientes que pesan ≥ 40 a < 60 kg, 3300 mg para pacientes que pesan ≥ 60 a < 100 kg.

Dosis de mantenimiento del periodo de extensión (SC) = 490 mg cs para todos los pacientes.
Abreviaturas: IV = intravenosa; SAC = sistema de administración corporal; cs = cada semana; SC = subcutánea.