

(22) Data do Depósito: 02/10/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 06/10/2020



(57) Resumo: São providos métodos para o tratamento clínico de glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN) pela administração de um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

Indicador de calidad	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100	2101	2102	2103	2104	2105	2106	2107	2108	2109	2110	2111	2112	2113	2114	2115	2116	2117	2118	2119	2120	2121	2122	2123	2124	2125	2126	2127	2128	2129	2130	2131	2132	2133	2134	2135	2136	2137	2138	2139	2140	2141	2142	2143	2144	2145	2146	2147	2148	2149	2150	2151	2152	2153	2154	2155	2156	2157	2158	2159	2160	2161	2162	2163	2164	2165	2166	2167	2168	2169	2170	2171	2172	2173	2174	2175	2176	2177	2178	2179	2180	2181	2182	2183	2184	2185	2186	2187	2188	2189	2190	2191	2192	2193	2194	2195	2196	2197	2198	2199	2200	2201	2202	2203	2204	2205	2206	2207	2208	2209	2210	2211	2212	2213	2214	2215	2216	2217	2218	2219	2220	2221	2222	2223	2224	2225	2226	2227	2228	2229	2230	2231	2232	2233	2234	2235	2236	2237	2238	2239	2240	2241	2242	2243	2244	2245	2246	2247	2248	2249	2250	2251	2252	2253	2254	2255	2256	2257	2258	2259	2260	2261	2262	2263	2264	2265	2266	2267	2268	2269	2270	2271	2272	2273	2274	2275	2276	2277	2278	2279	2280	2281	2282	2283	2284	2285	2286	2287	2288	2289	2290	2291	2292	2293	2294	2295	2296	2297	2298	2299	2300	2301	2302	2303	2304	2305	2306	2307	2308	2309	2310	2311	2312	2313	2314	2315	2316	2317	2318	2319	2320	2321	2322	2323	2324	2325	2326	2327	2328	2329	2330	2331	2332	2333	2334	2335	2336	2337	2338	2339	2340	2341	2342	2343	2344	2345	2346	2347	2348	2349	2350	2351	2352	2353	2354	2355	2356	2357	2358	2359	2360	2361	2362	2363	2364	2365	2366	2367	2368	2369	2370	2371	2372	2373	2374	2375	2376	2377	2378	2379	2380	2381	2382	2383	2384	2385	2386	2387	2388	2389	2390	2391	2392	2393	2394	2395	2396	2397	2398	2399	2400	2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2410	2411	2412	2413	2414	2415	2416	2417	2418	2419	2420	2421	2422	2423	2424	2425	2426	2427	2428	2429	2430	2431	2432	2433	2434	2435	2436	2437	2438	2439	2440	2441	2442	2443	2444	2445	2446	2447	2448	2449	2450	2451	2452	2453	2454	2455	2456	2457	2458	2459	2460	2461	2462	2463	2464	2465	2466	2467	2468	2469	2470	2471	2472	2473	2474	2475	2476	2477	2478	2479	2480	2481	2482	2483	2484	2485	2486	2487	2488	2489	2490	2491	2492	2493	2494	2495	2496	2497	2498	2499	2500	2501	2502	2503	2504	2505	2506	2507	2508	2509	2510	2511	2512	2513	2514	2515	2516	2517	2518	2519	2520	2521	2522	2523	2524	2525	2526	2527	2528	2529	2530	2531	2532	2533	2534	2535	2536	2537	2538	2539	2540	2541	2542	2543	2544	2545	2546	2547	2548	2549	2550	2551	2552	2553	2554	2555	2556	2557	2558	2559	2560	2561	2562	2563	2564	2565	2566	2567	2568	2569	2570	2571	2572	2573	2574	2575	2576	2577	2578	2579	2580	2581	2582	2583	2584	2585	2586	2587	2588	2589	2590	2591	2592	2593	2594	2595	2596	2597	2598	2599	2600	2601	2602	2603	2604	2605	2606	2607	2608	2609	2610	2611	2612	2613	2614	2615	2616	2617	2618	2619	2620	2621	2622	2623	2624	2625	2626	2627	2628	2629	2630	2631	2632	2633	2634	2635	2636	2637	2638	2639	2640	2641	2642	2643	2644	2645	2646	2647	2648	2649	2650	2651	2652	2653	2654	2655	2656	2657	2658	2659	2660	2661	2662	2663	2664	2665	2666	2667	2668	2669	2670	2671	2672	2673	2674	2675	2676	2677	2678	2679	2680	2681	2682	2683	2684	2685	2686	2687	2688	2689	2690	2691	2692	2693	2694	2695	2696	2697	2698	2699	2700	2701	2702	2703	2704	2705	2706	2707	2708	2709	2710	2711	2712	2713	2714	2715	2716	2717	2718	2719	2720	2721	2722	2723	2724	2725	2726	2727	2728	2729	2730	2731	2732	2733	2734	2735	2736	2737	2738	2739	2740	2741	2742	2743	2744	2745	2746	2747	2748	2749	2750	2751	2752	2753	2754	2755	2756	2757	2758	2759	2760	2761	2762	2763	2764	2765	2766	2767	2768	2769	2770	2771	2772	2773	2774	2775	2776	2777	2778	2779	2780	2781	2782	2783	2784	2785	2786	2787	2788	2789	2790	2791	2792	2793	2794	2795	2796	2797	2798	2799	2800	2801	2802	2803	2804	2805	2806	2807	2808	2809	2810	2811	2812	2813	2814	2815	2816	2817	2818	2819	2820	2821	2822	2823	2824	2825	2826	2827	2828	2829	2830	2831	2832	2833	2834	2835	2836	2837	2838	2839	2840	2841	2842	2843	2844	2845	2846	2847	2848	2849	2850	2851	2852	2853	2854	2855	2856	2857	2858	2859	2860	2861	2862	2863	2864	2865	2866	2867	2868	2869	2870	2871	2872	2873	2874	2875	2876	2877	2878	2879	2880	2881	2882	2883	2884	2885	2886	2887	2888	2889	2890	2891	2892	2893	2894	2895	2896	2897	2898	2899	2900	2901	2902	2903	2904	2905	2906	2907	2908	2909	2910	2911	2912	2913	2914	2915	2916	2917	2918	2919	2920	2921	2922	2923	2924	2925	2926	2927	2928	2929	2930	2931	2932	2933	2934	2935	2936	2937	2938	2939	2940	2941	2942	2943	2944	2945	2946	2947	2948	2949	2950	2951	2952	2953	2954	2955	2956	2957	2958	2959	2960	2961	2962	2963	2964	2965	2966	2967	2968	2969	2970	2971	2972	2973	2974	2975	2976	2977	2978	2979	2980	2981	2982	2983	2984	2985	2986	2987	2988	2989	2990	2991	2992	2993	2994	2995	2996	2997	2998	2999	3000
Alcance de la red	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														

[illegible]

“DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-C5 PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA”

PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisório U.S. No. 62/652.615, depositado em 4 de abril de 2018 e Pedido Provisório U.S. No. 62/568.060, depositado em 4 de outubro de 2017. Os conteúdos totais dos pedidos anteriormente mencionados são aqui incorporados por referência.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

[0002] O presente pedido contém uma Listagem de Sequências que foi submetida eletronicamente no formato ASCII e é por meio deste incorporados por referência na sua totalidade. A dita cópia ASCII, criada em 27 de setembro de 2018, é denominada AXJ-201PC_SL.txt e tem 33.104 bites no tamanho.

FUNDAMENTOS

[0003] A glomerulonefrite membranoproliferativa (também conhecida como “MPGN”) é uma causa incomum de nefrite crônica que pode ocorrer em qualquer idade, principalmente em crianças e adultos jovens (ver, por exemplo, Alchi B., et al., *Pediatr. Nephrol.* (2010) 25: 1409-1418). A MPGN é diagnosticada com base em um padrão de lesão glomerular que pode ser secundário a um grupo heterogêneo de doenças e pode ser secundário à infecção crônica (hepatite C e B, infecção bacteriana, fúngica e parasítica), doença autoimune (LES e ocasionalmente síndrome de Sjogren, artrite reumatóide e distúrbios mistos do tecido conectivo), malignidades (gamopatia monoclonal, linfoma de célula B, leucemia linfocítica crônica) ou pode ser primária (ver, por exemplo, Sethi S., et al., *Semin. Nephrol.* 2011; 31: 341-8).

[0004] A MPGN é responsável por aproximadamente 7 a 10% de todos os casos de glomerulonefrite confirmada por biópsia e classifica como a terceira ou quarta causa principal de doença renal de estágio final (ESRD) entre a glomerulonefrite primária. Os traços típicos de MPGN no microscópio óptico incluem hiper celularidade mesangial, proliferação endocapilar e remodelagem da parede capilar (com a formação de contornos duplos); todos dos quais resultando na acentuação lobular dos

tufos glomerulares. Estas mudanças resultam da deposição de imunoglobulinas, fatores de complemento ou ambos no mesangio glomerular e ao longo das paredes capilares glomerulares (ver, por exemplo, Sethi S., et al., N. Engl. J. Med., 2012; 366(12): 1119-31).

[0005] A hiperativação do sistema de complemento desempenha um papel principal na patogênese de MPGN através do caminho clássico ativado pelos complexos imunes e através dos caminhos alternativos (ver, por exemplo, Fakhrai F., et al., Nat. Rev. Nephrol., 2010; 6: 494-499). A desregulação do caminho alternativo resulta nos produtos de complemento ativados, incluindo fatores de complemento C3b e terminal, que são liberados indiscriminadamente a todas as superfícies celulares, incluindo a superfície capilar glomerular, na qual esta deposição deflagra inflamação com desenvolvimento subsequente de MPGN (ver, por exemplo, Fervenza FC, et al., Nephrol. Dial Transplant 2012; 27: 4288-4294).

[0006] Os níveis séricos persistentemente diminuídos de complemento C3, C4 ou ambos são habitualmente observados em pacientes com MPGN. Os níveis de complemento C3 baixo e C4 baixo são mais habitualmente em MPGN mediada pelo complexo imune, ao passo que os níveis de C3 baixo e C4 normal são mais comuns na disfunção do caminho alternativo, particularmente na fase aguda. Um nível de C3 normal não descarta a disfunção do caminho alternativo (ver, por exemplo, Sethi S, Fervenza FC., N. Engl. J. Med., 2012; 366(12): 1119-31).

[0007] As formas familiares para todos os tipos de MPGN foram relatadas sugerindo que as anormalidades genéticas podem desempenhar um papel predisponente para a doença. As anormalidades adquiridas e genéticas associadas com a hiperativação do sistema de complemento na MPGN primária incluem anticorpos para as proteínas reguladoras de complemento [C3 convertase (fator nefrótico C3), Fator H, Fator I, Fator B], mutações no complemento e nas proteínas reguladoras de complemento (C3, Fator H, Fator I, MCP, CFHR 5, CFHR 3-1) (ver, por exemplo, Bomback et al., Nat. Rev. Nephrol., 2012; 8:634-642; e Servais A, et al., Kidney Int., 2012 82, 454-464) e variantes de alelo (Fator H, C3, MCP) (ver, por exemplo, Sethi S., et al., Kidney Int., 2012 82, 465-473).

[0008] A apresentação e curso clínicos são extremamente variáveis: do princípio e lentamente progressivo para rapidamente progressivo declinar na função renal e a maioria dos pacientes com o progresso do fenótipo Nefrótico/Nefrótico para ESRD (ver, por exemplo, Sethi S, Fervenza FC., N. Engl. J. Med., 2012; 366(12): 1119-31). A doença recorrente também é um traço comum (30 a 65%) em pacientes com MPGN que recebem um transplante renal (Lorenz EC, et al., Kidney Int., 2010; 77:721-8).

[0009] Nos pacientes com MPGN secundário, o tratamento deve visar em atingir a remissão da doença primária (infecção, doença autoimune, discrasia hematológica). Pacientes com função renal normal, nenhum sedimento urinário ativo e proteinúria de faixa não nefrótica podem ser tratados conservativamente com bloqueio de angiotensina II para controlar a pressão sanguínea e reduzir a proteinúria (ver, por exemplo, Ruggenenti P, et al., Lancet 1999; 354:359-364).

[0010] Como para aqueles com MPGN primária com fenótipo Nefrótico-nefrótico, numerosos regimes terapêuticos foram tentados, incluindo o uso de corticosteroides e imunossupressores (ciclofosfamida, micofenolato de mofetila, ciclosporina, rituximab) anticoagulantes, trombolíticos, plasmaférese e troca de plasma (ver, por exemplo, Alchi B, Jayne D., Pediatr. Nephrol. (2010) 25: 1409-1418). Embora a terapia com corticosteroide pareça ser eficaz em crianças, não há evidência de que esteróides sejam eficazes em modificar a progressão da doença em adultos com MPGN idiopática (ver, por exemplo, Tarshish P, et al., Pediatr. Nephrol. 1992; 6: 123-30). O anticorpo anti-CD20 monoclonal humanizado rituximab foi usado em tentativa para esgotar as células B responsáveis pela produção de C3NeF, mas os resultados foram até agora limitados (ver, por exemplo, Smith R, et al., J. Am. Soc. Nephrol, 2007; 18: 2247-2456).

[0011] A falta de testes randomizados, controlados e o entendimento corrente que processos patogênicos múltiplos levam à MPGN tornam impossível dar recomendações de tratamento fortes nesta população de pacientes, em particular para aqueles com formas primárias e doença mais severa. Consequentemente, é um objetivo da presente invenção prover métodos melhorados para tratar pacientes com MPGN.

SUMÁRIO

[0012] São aqui providos composições e métodos para tratar MPGN em um paciente humano, compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Em uma modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado (ou é para administração) de acordo com um regime de dosagem clínica particular (isto é, em uma quantidade de dose particular e de acordo com um programa de dosagem específico).

[0013] Em uma modalidade, a MPGN é “MPGN mediada por complexo imune” (MPGN mediada por IC). Em uma outra modalidade, a MPGN é “MPGN mediada por complemento” (por exemplo, uma “Glomerulopatia C3” (também conhecida como “C3G”). Em uma modalidade, a Glomerulopatia C3 é a doença de depósito denso (DDD) ou glomerulonefrite C3.

[0014] Um anticorpo anti-C5 exemplar é Eculizumab compreendendo cadeias pesadas e leves tendo as sequências mostradas nas SEQ ID NOs: 10 e 11, respectivamente ou fragmentos de ligação a antígeno e variantes do mesmo. Em outras modalidades, o anticorpo compreende as CDRs de cadeia pesada e leve ou regiões variáveis de Eculizumab. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VH de Eculizumab tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 7 e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VL de Eculizumab tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 8. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia pesada tendo a sequências apresentada nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia leve tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as regiões VH e VL tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7 e SEQ ID NO: 8, respectivamente.

[0015] Um outro anticorpo anti-C5 exemplar é o anticorpo BNJ441 (também conhecido como ALXN1210) compreendendo as cadeias pesadas e leves tendo as sequências mostradas nas SEQ ID NOs: 14 e 11, respectivamente ou fragmentos de

ligação a antígeno e variantes do mesmo. Em outras modalidades, o anticorpo compreende as regiões determinadoras de complementaridade (CDRs) ou regiões variáveis (VRs) de cadeia pesada e leve de anticorpo BNJ441. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região variável (VH) de cadeia pesada de anticorpo BNJ441 tendo a sequência mostrada na SEQ ID NO: 12 e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região variável (VL) de cadeia leve de anticorpo BNJ441 tendo a sequência mostrada na SEQ ID NO: 8. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente.

[0016] Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as regiões VH e VL tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 12 e SEQ ID NO: 8, respectivamente.

[0017] Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende uma região constante de cadeia pesada como apresentada na SEQ ID NO: 13.

[0018] Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende uma região constante de Fc variante humana que se liga ao receptor de Fc neonatal humano (FcRn), em que a região constante CH3 de Fc variante humana compreende as substituições Met-429-Leu e Asn-435-Ser nos resíduos correspondendo à metionina 428 e asparagina 434, cada um na numeração EU.

[0019] Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente e uma região constante de Fc variante humana que se liga ao receptor de Fc neonatal humano (FcRn), em que a região constante CH3 de Fc variante humana compreende as substituições Met-429-Leu e Asn-435-Ser nos resíduos correspondendo à metionina 428 e asparagina 434, cada um na numeração EU.

[0020] Um outro anticorpo anti-C5 exemplar é o anticorpo BNJ421 (também conhecido como ALXN1211) compreendendo cadeias pesadas e leves tendo as sequências mostradas nas SEQ ID NOs: 20 e 11, respectivamente ou fragmentos de ligação a antígeno e variantes dos mesmos. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as CDRs de cadeia pesada e leve ou regiões variáveis de BNJ421. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VH de BNJ421 tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 12 e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VL de BNJ421 tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 8. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia pesada tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia leve tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as regiões VH e VL tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 12 e SEQ ID NO: 8, respectivamente.

[0021] Em uma outra modalidade, o anticorpo compete quanto à ligação com e/ou se liga ao mesmo epítipo no C5 como, os anticorpos mencionados acima. Em uma outra modalidade, o anticorpo tem pelo menos cerca de 90% de identidade com a sequência de aminoácido da região variável com os anticorpos mencionados acima (por exemplo, pelo menos cerca de 90%, 95% ou 99% de identidade da região variável com a SEQ ID NO: 12 e SEQ ID NO: 8).

[0022] Consequentemente, em um aspecto, métodos de tratar um paciente humano com MPGN são providos, os métodos compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Em uma modalidade, o paciente é um paciente adulto que foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por 1,73 m² e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 3,5 g. Em uma outra modalidade, o paciente é um paciente pediátrico que foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por 1,73 m² e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 40 mg/h/m² (ou excedendo 2 mg de

proteína/mg de creatinina em amostras de urina pontuais). Em uma modalidade adicional, o paciente (por exemplo, paciente pediátrico ou adulto) também foi determinado ter níveis de C3 persistentemente baixos em pelo menos duas avaliações consecutivas e/ou níveis de sC5b9 persistentemente altos (>1000 ng/ml) em pelo menos duas avaliações consecutivas anteriores.

[0023] Em uma modalidade, a dose do anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é uma dose fixa. Por exemplo, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, pode ser administrado em uma dose fixa de 300 mg, 600 mg, 900 mg ou 1.200 mg. Em certas modalidades, regimes de dosagem são ajustados para prover a resposta ótima desejada (por exemplo, uma resposta eficaz).

[0024] Em uma modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, eculizumab) é administrado a um paciente adulto (a) semanalmente em uma dose de 900 mg durante quatro semanas e (b) uma vez a cada 14 ± 2 dias (por exemplo, cerca de duas semanas) depois disso em uma dose de 1.200 mg. Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, eculizumab) é administrado a um paciente adulto de acordo com um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que: (a) a fase de indução compreende um período de quatro semanas, em que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado em uma dose de 900 mg uma vez por semana; e (b) durante a fase de manutenção, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado com uma vez em uma dose de 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada 14 ± 2 dias depois disso.

[0025] Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, eculizumab) é administrado a um paciente pediátrico de acordo com um ciclo de administração, em que o ciclo de administração compreende (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é

administrado durante a fase de indução em uma dose de:

1. 900 mg uma vez por semana durante quatro semanas a um paciente $\geq$ 40 kg;
 2. 600 mg uma vez por semana durante duas semanas a um paciente com 30 kg a $<$ 40 kg;
 3. 600 mg uma vez por semana durante duas semanas a um paciente com 20 kg a $<$ 30 kg;
 4. 600 mg uma vez por semana durante uma semana a um paciente com 10 kg a $<$ 20 kg;
 5. 300 mg uma vez por semana durante uma semana a um paciente com 5 kg a $<$ 10 kg; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de:
1. 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente $\geq$ 40 kg;
 2. 900 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 900 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 30 kg a $<$ 40 kg;
 3. 600 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 600 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 20 kg a $<$ 30 kg;
 4. 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 10 kg a $<$ 20 kg; ou
 5. 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada três semanas depois disso, a um paciente com 5 kg a $<$ 10 kg.

[0026] Em uma outra modalidade, métodos de tratar um paciente pediátrico humano com

[0027] MPGN são providos, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente, em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado em uma dose de:

- a) 900 mg uma vez por semana durante quatro semanas durante a fase de indução, 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada duas semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente ≥ 40 kg;
- b) 600 mg uma vez por semana durante duas semanas durante a fase de indução, 900 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 900 mg a cada duas semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente com 30 kg a < 40 kg;
- c) 600 mg uma vez por semana durante duas semanas durante a fase de indução, 600 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 600 mg a cada duas semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente com 20 kg a < 30 kg;
- d) 600 mg uma vez por semana durante uma semana durante a fase de indução, 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada duas semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente com 10 kg a < 20 kg;
- e) 300 mg uma vez por semana durante uma semana durante a fase de indução, 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada três semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente com 5 kg a < 10 kg.

[0028] Em uma outra modalidade, métodos de tratar um paciente pediátrico humano ≥ 40 kg com MPGN são providos, o método compreendendo administrar ao

paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo as sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente, em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de 900 mg uma vez por semana durante quatro semanas; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada duas semanas depois disso.

[0029] Em uma outra modalidade, métodos de tratar um paciente pediátrico humano de 30 kg a < 40 kg com MPGN são providos, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo as sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente, em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de 600 mg uma vez por semana durante duas semanas; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de 900 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 900 mg a cada duas semanas depois disso.

[0030] Em uma outra modalidade, métodos de tratar um paciente pediátrico humano de 20 kg a < 30 kg com MPGN são providos, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente, em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de 600 mg uma vez por semana durante duas semanas; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de 600 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 600 mg a cada duas semanas depois disso.

[0031] Em uma outra modalidade, métodos de tratar um paciente pediátrico humano de 10 kg a < 20 kg com MPGN são providos, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente, em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de 600 mg uma vez por semana durante uma semana; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de 300 mg

na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada duas semanas depois disso.

[0032] Em uma outra modalidade, métodos de tratar um paciente pediátrico humano de 5 kg a < 10 kg com MPGN são providos, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente, em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de 300 mg uma vez por semana durante uma semana; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada três semanas depois disso.

[0033] Em uma outra modalidade, um método de tratar um paciente adulto humano com uma MPGN é provido, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente,

[0034] em que o paciente foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por 1,73 m² e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 3,5 g em adultos, e

[0035] em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) a fase de indução compreende um período de quatro semanas, em que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado em uma dose de 900 mg uma vez por semana; e
- b) durante a fase de manutenção, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado com uma vez em uma dose de 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada 14 ± 2 dias depois disso.

[0036] Em uma outra modalidade, um método de tratar um paciente pediátrico humano com uma MPGN é provido, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente,

[0037] em que o paciente foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por $1,73 \text{ m}^2$ e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 40 mg/h/m^2 em crianças (ou excedendo 2 mg de proteína/mg de creatinina em amostras de urina pontuais de crianças), e

[0038] em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de:
 - 1. 900 mg uma vez por semana durante quatro semanas a um paciente $\geq 40 \text{ kg}$;
 - 2. 600 mg uma vez por semana durante duas semanas a um paciente com 30 kg a $< 40 \text{ kg}$;
 - 3. 600 mg uma vez por semana durante duas semanas a um paciente com 20 kg a $< 30 \text{ kg}$;
 - 4. 600 mg uma vez por semana durante uma semana a um paciente com 10 kg a $< 20 \text{ kg}$;

5. 300 mg uma vez por semana durante uma semana a um paciente com 5 kg a < 10 kg; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de:
 1. 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente ≥ 40 kg;
 2. 900 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 900 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 30 kg a < 40 kg;
 3. 600 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 600 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 20 kg a < 30 kg;
 4. 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 10 kg a < 20 kg; ou
 5. 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada três semanas depois disso, a um paciente com 5 kg a < 10 kg.

[0039] Em uma outra modalidade, 2400 mg ou 3000 mg do anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, BNJ441) é administrado a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg. Em uma outra modalidade, 2700 mg ou 3300 mg do anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, BNJ441) é administrado a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg. Em uma outra modalidade, 3000 mg ou 3600 mg do anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, BNJ441) é administrado a um paciente pesando ≥ 100 kg.

[0040] Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, BNJ441) é administrado durante um ou mais ciclos de administração. Em uma modalidade, o ciclo de administração é de 26 semanas. Em uma modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do

mesmo, (por exemplo, BNJ441) é administrado com uma vez no Dia 1 do ciclo de administração, uma vez no Dia 15 do ciclo de administração e a cada oito semanas depois disso.

[0041] Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, BNJ441) é administrado:

- a) uma vez no Dia 1 do ciclo de administração em uma dose de: 2400 mg a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg, 2700 mg a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg ou 3000 mg a um paciente pesando ≥ 100 kg; e
- b) no Dia 15 do ciclo de administração e a cada oito semanas depois disso em uma dose de 3000 mg a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg, 3300 mg a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg ou 3600 mg a um paciente pesando ≥ 100 kg.

[0042] Em uma outra modalidade, um método de tratar um paciente adulto humano com uma MPGN é provido, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente,

[0043] em que o paciente foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por 1,73 m² e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 3,5 g, e

[0044] em que o método compreende um ciclo de administração e, em que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado:

- a) uma vez no Dia 1 do ciclo de administração em uma dose de: 2400 mg a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg, 2700 mg a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg ou 3000 mg a um paciente pesando ≥ 100 kg; e
- b) no Dia 15 do ciclo de administração e a cada oito semanas depois disso em uma dose de 3000 mg a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg, 3300

mg a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg ou 3600 mg a um paciente pesando ≥ 100 kg.

[0045] Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante pelo menos 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 ou 60 semanas. Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante pelo menos um, dois, três, quatro, cinco ou seis anos. Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado cronicamente e continuamente.

[0046] Os anticorpos anti-C5 ou fragmentos de ligação a antígeno do mesmo, podem ser administrados a um paciente por qualquer meio adequado. Em uma modalidade, os anticorpos são formulados para administração intravenosa. Em uma modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente adulto humano pela injeção intravenosa em um período de 25 minutos a 45 minutos. Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente adulto humano pela injeção intravenosa em um período não excedendo duas horas. Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente pediátrico humano com idade de 12 anos até abaixo de 18 anos pela injeção intravenosa em um período não excedendo duas horas. Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente pediátrico humano menor do que 12 anos de idade pela injeção intravenosa em um período não excedendo quatro horas.

[0047] Além disso, o paciente pode ser administrado com um ou mais agentes terapêuticos adequados, antes da administração dos anticorpos anti-C5 ou fragmentos de ligação a antígeno dos mesmos. Por exemplo, em uma modalidade, o paciente é administrado com uma vacina antimeningocócica antes do tratamento com o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Em uma outra

modalidade, o paciente é administrado com um ou mais antibióticos antes do tratamento com o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

[0048] Antes do tratamento com os anticorpos anti-C5 ou fragmentos de ligação a antígeno do mesmo, o paciente pode exibir uma ou mais características particulares, incluindo, mas não limitados a, “proteinúria” (vazamento de proteína do sangue na urina), “hematuria” (sangue na urina), mudanças na situação mental (por exemplo, agilidade diminuída ou concentração diminuída), urina turva, escura ou espumante, uma diminuição no volume da urina, níveis séricos diminuídos de C3 ou C4 de complemento, níveis aumentados de sC5b9 (por exemplo, >1000 mg/ml) e/ou inchaço de qualquer parte do corpo.

[0049] A eficácia dos métodos de tratamento aqui providos pode ser avaliada usando qualquer meio adequado. Pacientes tratados de acordo com os métodos aqui divulgados preferivelmente experienciam melhora em pelo menos um sinal de MPGN. Por exemplo, o tratamento pode produzir pelo menos um efeito terapêutico selecionado do grupo consistindo de uma redução ou cessação de proteinúria e/ou hematuria, remissão completa ou parcial de MPGN, inchaço diminuído, função renal melhorada e parâmetros hemodinâmicos renais e/ou níveis de referência de C3, C4 e/ou sC5b9.

[0050] Em uma outra modalidade, o tratamento reduz a proteinúria de 24 horas na semana 4 (1 mês), semana 8 (2 meses), semana 12 (3 meses), semana 16 (4 meses), semana 20 (5 meses), semana 24 (6 meses), semana 28 (7 meses), semana 32 (8 meses), semana 36 (9 meses), semana 40 (10 meses), semana 44 (11 meses) ou semana 48 (12 meses) comparada com a linha de base. Em uma modalidade particular, o tratamento reduz a proteinúria de 24 horas na semana 24 (6 meses) comparada com a linha de base. Em uma outra modalidade particular, o tratamento reduz a proteinúria de 24 horas na semana 48 (12 meses) comparada com a linha de base. Em uma modalidade, os tratamentos reduzem a proteinúria em cerca de 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou mais comparados a nenhum tratamento.

[0051] Em uma outra modalidade, o tratamento resulta em uma remissão completa ou parcial de MPGN. Em uma outra modalidade, o tratamento produz uma mudança

para níveis normais de razão de albumina/creatinina urinárias, creatinina sérica, depuração de creatinina, proteínas séricas totais, albumina sérica, níveis de LDL, colesterol HDL e triglicerídeos, hematócritos e/ou concentração de hemoglobina. Em uma outra modalidade, o tratamento melhora um ou mais parâmetros de função renal selecionados do grupo consistindo de taxa de Filtração Glomerular (GFR) (por exemplo, como avaliada pela medição da depuração plasmática de Iohexol), Albumina, IgG, depuração fracionária de sódio, potássio e índice de resistividade renal (por exemplo, como avaliado pela avaliação ultrassônica).

[0052] São providos ainda kits que incluem uma composição farmacêutica contendo um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, tal como Eculizumab, BNJ441 ou BNJ421 e um carreador farmaceuticamente aceitável, em uma quantidade terapeuticamente eficaz adaptada para o uso nos métodos aqui descritos.

[0053] Em uma modalidade, o kit compreende uma dose de um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo: sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, e; e instruções para usar o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, em qualquer um dos métodos aqui descritos.

[0054] Em uma outra modalidade, o kit compreende uma dose de um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6; e instruções para usar o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, em qualquer um dos métodos aqui descritos.

[0055] Também são providos anticorpos anti-C5 ou fragmentos de ligação a antígeno do mesmo, para a administração de acordo com um regime de dosagem

clínica particular (isto é, em uma quantidade de dose particular e de acordo com um programa de dosagem específico).

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0056] A Figura 1 é um diagrama de fluxo representando o programa de visita de estudo.

[0057] A Figura 2 é um diagrama de fluxo representando o alistamento do paciente.

[0058] As Figuras 3A e 3B representam os níveis de sC5b9 (Figura 3A) e excreção da proteína urinária de 24 horas (Figura 3B) durante o curso de tratamento (1 ano), recuperação (3 meses) e a fase de extensão (1 ano).

[0059] As Figuras 4A e 4B representam níveis séricos de excreção de albumina urinária de 24 horas (Figura 4A) e taxa de filtração glomerular (Figura 4B) durante o curso de tratamento (1 ano), recuperação (3 meses) e a fase de extensão (1 ano).

[0060] As Figuras 5A e 5B representam níveis de sC5b9 (Figura 5A) e excreção da proteína urinária de 24 horas (Figura 5B) durante o curso de tratamento (1 ano), recuperação (3 meses) e a fase de extensão (1 ano) para o “não respondedor” aparente.

[0061] As Figuras 6A e 6B representam níveis séricos de excreção de albumina urinária de 24 horas (Figura 6A) e taxa de filtração glomerular (Figura 6B) durante o curso de tratamento (1 ano), recuperação (3 meses) e a fase de extensão (1 ano) para o “não respondedor” aparente.

[0062] A Figura 7 apresenta as mudanças nos parâmetros clínicos e laboratoriais durante os dois períodos de tratamento com eculizumab (semana 0a a semana 48a e semana 0b a semana 48b) e o período de repouso (semana 48a a semana 0b), quando comparadas com a linha de base.

[0063] As Figuras 8A-8D representam a histologia do “não respondedor” aparente na linha de base (Figuras 8A e 8B) e 2 anos (Figuras 8C e 8D).

[0064] A Figura 9 representa as taxas de filtração glomerular estimada (eGFR) e medida (mGFR) durante o curso de tratamento (1 ano), recuperação (3 meses) e a fase de extensão (1 ano) para pacientes tratados com eculizumab.

[0065] As Figuras 10A-10D são achados de biópsia renal pré- e pós-tratamento representativos de dois pacientes diagnosticados com IC-MPGN.

DESCRIÇÃO DETALHADA

I. Definições

[0066] Como aqui usado, o termo “sujeito” ou “paciente” é um paciente humano (por exemplo, um paciente pediátrico ou adulto tendo Glomerulonefrite membranoproliferativa).

[0067] Como aqui usado, o termo “glomerulonefrite” se refere à inflamação dos glomérulos (estruturas dos rins, que ajudam a filtrar resíduos e fluidos do sangue para formar urina).

[0068] Como aqui usado, “Glomerulonefrite membranoproliferativa” (também conhecida como “MPGN”, “glomerulonefrite mesangiocapilar” ou “MCGN”) é uma forma de glomerulonefrite causada por uma resposta imune anormal. Depósitos de anticorpos formados em uma parte dos rins chamada de membrana de base glomerular (que ajuda a filtrar resíduos e fluido extra do sangue). O dano a esta membrana afeta a capacidade dos rins para criar urina normalmente. O mesmo pode deixar sangue e proteína vazar na urina. Se bastante proteína vaza na urina, fluido pode vazar dos vasos sanguíneos nos tecidos do corpo, levando a edema (por exemplo, inchaço). Produtos residuais de nitrogênio também podem se formar no sangue (também conhecido como “azotemia”). Os sintomas incluem, mas não são limitados a, “proteinúria” (vazamento de proteína do sangue na urina), “hematuria” (sangue na urina), mudanças na situação mental (por exemplo, agilidade diminuída ou concentração diminuída), urina turva, escura ou espumante, uma diminuição no volume de urina, níveis séricos diminuídos de C3 ou C4 de complemento, níveis aumentados de sC5b9 (por exemplo, >1000 mg/ml) e/ou inchaço de qualquer parte do corpo).

[0069] A MPGN é uma causa incomum de nefropatia proteinúrica crônica (a incidência é ~5 por milhão de pessoas por ano) que pode ser primária ou secundária ao vírus da hepatite C e outras infecções, doenças autoimunes e malignidades (ver, Marina Noris, et al., American Journal of Kidney Diseases, Volume 66, Edição 2,

agosto de 2015, páginas 359-375). O início de MPGN pode ocorrer da infância até tarde na idade adulta. A apresentação clínica é variável e varia de hematuria e proteinúria assintomáticas até a síndrome nefrítica aguda, síndrome nefrótica, doença renal crônica ou ainda glomerulonefrite de progresso rápido resultando na doença renal de estágio final.

[0070] A MPGN é caracterizada pela hiper celularidade mesangial e expansão de matriz, com espessamento dos capilares glomerulares (com a formação de contornos duplos), a interposição de leucócitos e células mesangiais e síntese de novas GBM resultando na acentuação lobular de tufo glomerulares (ver, Marina Noris, et al., American Journal of Kidney Diseases, Volume 66, Edição 2, agosto 2015, páginas 359-375). Este padrão de lesão resulta da deposição de complexos imunes e/ou fatores de complemento no mesângio glomerular e ao longo das paredes capilares glomerulares e é facilmente reconhecido pela microscopia óptica e de imunofluorescência.

[0071] Tradicionalmente, com base nos achados da microscopia eletrônica, a MPGN foi classificada como tipo I, com depósitos densos em elétron subendoteliais; tipo II (também chamada “doença de depósito denso” ou “DDD”), com depósitos densos em elétron altamente intramembranosos; e tipo III, com depósitos tanto subendoteliais quanto subepiteliais. entretanto, estas categorias tiveram valor de prognóstico limitado por causa da sua complexidade e da ocorrência de traços sugestivos de mais do que 1 tipo nas mesmas amostras de biópsia.

[0072] Uma nova classificação com base na patogênese e composição de depósitos glomerulares como analisados pela microscopia de imunofluorescência foi proposta. A MPGN associada com depósitos de imunoglobulina substanciais foi chamada de “MPGN mediada por complexo imune” (“MPGN mediada por IC”) e está habitualmente associada com infecções crônicas ou doença autoimunes (ver Marina Noris, et al., American Journal of Kidney Diseases, Volume 66, Edição 2, agosto 2015, páginas 359-375). Nestas formas secundárias, a caracterização cuidadosa de depósitos pode frequentemente ajudar a identificar a causa subjacente. Depósitos de IgM, IgG, C3 e cadeias leves κ e λ são tipicamente encontrados na MPGN associada

com a infecção pelo vírus da hepatite C. Imunoglobulinas múltiplas e proteínas de complemento (IgG, IgM, IgA, C1q, C3 e cadeias leves κ e λ) também são observadas na MPGN associada com doenças autoimunes. Entretanto, imunoglobulina monotípica com restrição das cadeias leves κ e λ é observada na MPGN associada com gamopatia monoclonal. A MPGN mediada por complexo imune foi considerada incluir a maioria dos casos de MPGN tipos I e III de acordo com a classificação mais antiga, com a microscopia eletrônica tipicamente revelando depósitos mesangiais e subendoteliais e, em alguns casos, depósitos intramembranosos e subepiteliais.

[0073] Casos de MPGN que apresentam tingimento de C3 glomerular claro com imunoglobulinas ausentes ou escassas são considerados “MPGN mediada por complemento” e são aludidos como uma “Glomerulopatia C3” (também conhecida como “C3G”). C3G é menos comum do que MPGN mediada por complexo imune, tem uma prevalência de cerca de 1 a 2 casos por milhão de habitantes e é dividida adicionalmente com base na qualidade dos depósitos observados nos glomérulos na microscopia eletrônica. DDD é diagnosticado em casos com depósitos osmiofílicos distintos altamente densos em elétrons que são tipicamente encontrados dentro da membrana de base glomerular (GBM). Estes depósitos se estendem ao longo da parte central da GBM, mas também pode envolver a região subendotelial e subepitelial. Os depósitos globulares aparecem no mesangio e em cerca de metade dos pacientes com DDD, também são observados na cápsula de Bowman e na membrana de base tubular.

[0074] Casos de C3G que carecem dos depósitos densos em elétron de DDD são chamados “glomerulonefrite C3”. Na glomerulonefrite C3, os depósitos têm localizações subendoteliais e algumas vezes subepiteliais e intramembranas, características morfológicas provavelmente parecendo com a MPGN tipos I e III. Assim, com a exceção de DDD, a microscopia eletrônica não pode distinguir entre MPGN mediada por complexo imune e C3G.

[0075] Entretanto, a microscopia de imunofluorescência não pode sempre confirmar um diagnóstico porque as imunoglobulinas podem estar presentes nos glomérulos de pacientes com C3G. Quantidades pequenas de imunoglobulina podem

tornar-se aprisionadas em áreas de esclerose ou em podócitos de pacientes com doenças glomerulares proteinúricas e cerca de um terço dos pacientes com DDD têm tingimento de IgG glomerular. Assim, uma classificação mais ampla subsequente de C3G proposta por um relato de consenso recente sugeriu incluir todos os casos que tiveram tingimento de microscopia de imunofluorescência dominante de C3 de 2 ou mais ordens de magnitude maior do que quaisquer outros reagentes imunes (usando uma escala de 0 a 3). Mesmo com esta classificação mais ampla, uma proporção substancial (20%) de pacientes com DDD não seria classificada como tendo C3G. Ao contrário, o tingimento isolado para C3 na microscopia de imunofluorescência pode ser observado em casos de glomerulonefrite pós-infecciosa. Portanto, a edição da classificação de MPGN não foi ainda totalmente resolvida (ver, Marina Noris, et al., American Journal of Kidney Diseases, Volume 66, Edição 2, agosto 2015, páginas 359-375).

[0076] A alta variabilidade de apresentação e cursos clínicos são provavelmente causados pelas diferenças na patogênese da doença, a lesão histológica no rim e a cronometragem do diagnóstico (que está fundamentada na biópsia renal) relativas ao curso clínico.

II. Anticorpos anti-C5

[0077] Os anticorpos anti-C5 aqui descritos se ligam ao componente de complemento C5 (por exemplo, C5 humano) e inibem a clivagem de C5 nos fragmentos C5a e C5b. Anticorpos anti-C5 (ou domínios VH/VL derivados dos mesmos) adequados para o uso na invenção podem ser gerados usando métodos bem conhecidos na técnica. Alternativamente, anticorpos anti-C5 reconhecidos na técnica podem ser usados. Os anticorpos que competem com qualquer um destes anticorpos reconhecidos na técnica quanto à ligação a C5 também podem ser usados.

[0078] O termo “anticorpo” descreve polipeptídeos compreendendo pelo menos um sítio de ligação de antígeno derivado de anticorpo (por exemplo, região VH/VL ou Fv ou CDR). Os anticorpos incluem formas conhecidas de anticorpos. Por exemplo, o anticorpo pode ser um anticorpo humano, um anticorpo humanizado, um anticorpo biespecífico ou um anticorpo quimérico. O anticorpo também pode ser um Fab, Fab’2,

ScFv, SMIP, Afficorpo®, nanocorpo ou um anticorpo de domínio. O anticorpo também pode ser de qualquer um dos seguintes isótipos: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD e IgE. O anticorpo pode ser um anticorpo ou pode ser um anticorpo que tenha sido alterado (por exemplo, pela mutação, deleção, substituição, conjugação a uma porção que não anticorpo). Por exemplo, um anticorpo pode incluir um ou mais aminoácidos variantes (comparado a um anticorpo de ocorrência natural) que muda uma propriedade (por exemplo, uma propriedade funcional) do anticorpo. Por exemplo, numerosas de tais alterações são conhecidas na técnica que afetam, por exemplo, a meia-vida, função efetora e/ou respostas imunes para o anticorpo em um paciente. O termo anticorpo também inclui construções de polipeptídeo artificiais que compreendem pelo menos um sítio de ligação de antígeno derivado de anticorpo.

[0079] Um anticorpo anti-C5 exemplar é Eculizumab compreendendo cadeias pesadas e leves tendo as sequências mostradas nas SEQ ID NOs: 10 e 11, respectivamente ou fragmentos de ligação a antígeno e variantes do mesmo. Eculizumab (também conhecido como Soliris®) está descrito na Patente US No: 6.355.245, as divulgações da qual são por meio deste incorporadas por referência. Eculizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que é um inibidor de complemento de terminal.

[0080] Em outras modalidades, o anticorpo compreende as CDRs de cadeia pesada e leve ou regiões variáveis de Eculizumab. Consequentemente, em uma modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VH de Eculizumab tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 7 e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VL de Eculizumab tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 8. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia pesada tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia leve tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as regiões VH e VL tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7 e SEQ ID NO: 8, respectivamente.

[0081] Um outro anticorpo anti-C5 exemplar é o anticorpo BNJ441 compreendendo cadeias pesadas e leves tendo as sequências mostradas nas SEQ ID NOs: 14 e 11, respectivamente ou fragmentos de ligação a antígeno e variantes do mesmo. BNJ441 (também conhecido como ALXN1210) é descrito em PCT/US2015/019225 e Patente US No. 9.079.949, as divulgações da qual são por meio deste incorporadas por referência. BNJ441 é um anticorpo monoclonal humanizado que está estruturalmente relacionado com o Eculizumab (Soliris®). BNJ441 seletivamente se liga à proteína de complemento humana C5, inibindo a sua clivagem para C5a e C5b durante a ativação de complemento. Esta inibição impede a liberação do mediador pró-inflamatório C5a e a formação do complexo de ataque à membrana formadora de poro citolítica C5b-9 enquanto preserva os componentes proximal ou precoce de ativação de complemento (por exemplo, C3 e C3b) essencial para a opsonização de microrganismos e depuração de complexos imunes.

[0082] Em outras modalidades, o anticorpo compreende as CDRs de cadeia pesada e leve ou regiões variáveis de BNJ441. Consequentemente, em uma modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VH de BNJ441 tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 12 e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VL de BNJ441 tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 8. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia pesada tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia leve tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as regiões VH e VL tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 12 e SEQ ID NO: 8, respectivamente.

[0083] Um outro anticorpo anti-C5 exemplar é o anticorpo BNJ421 compreendendo cadeias pesadas e leves tendo as sequências mostradas nas SEQ ID NOs: 20 e 11, respectivamente ou fragmentos de ligação a antígeno e variantes do mesmo. BNJ421 (também conhecido como ALXN1211) é descrito em

PCT/US2015/019225 e Patente US No.: 9.079.949, as divulgações das quais são por meio deste incorporadas por referência.

[0084] Em outras modalidades, o anticorpo compreende as CDRs de cadeia pesada e leve ou regiões variáveis de BNJ421. Consequentemente, em uma modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VH de BNJ421 tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 12 e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VL de BNJ421 tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 8. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia pesada tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia leve tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as regiões VH e VL tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 12 e SEQ ID NO: 8, respectivamente.

[0085] Os limites exatos de CDRs foram definidos diferentemente de acordo com métodos diferentes. Em algumas modalidades, as posições das CDRs ou regiões de armação dentro de um domínio variável de cadeia leve ou pesada pode ser como definido por Kabat et al. [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." Publicação NIH No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]. Em tais casos, as CDRs podem ser aludidas como "CDRs de Kabat" (por exemplo, "LCDR2 de Kabat" ou "HCDR1 de Kabat"). Em algumas modalidades, as posições das CDRs de uma região variável de cadeia leve ou pesada pode ser como definido por Chothia et al. (1989) Nature 342: 877-883. Consequentemente, estas regiões podem ser aludidas como "CDRs de Chothia" (por exemplo, "LCDR2 de Chothia" ou "HCDR3 de Chothia"). Em algumas modalidades, as posições das CDRs das regiões variáveis de cadeia leve e pesada podem ser como definidas por uma definição combinada de Kabat-Chothia. Em tais modalidades, estas regiões podem ser aludidas como "CDRs de Kabat-Chothia combinadas". Thomas et al. [(1996) Mol Immunol 33(17/18): 1389-1401] exemplifica a identificação de limites de CDR de acordo com as definições de Kabat e Chothia.

[0086] Os métodos para determinar se um anticorpo se liga a um antígeno de proteína e/ou a afinidade para um anticorpo a um antígeno de proteína são conhecidos na técnica. Por exemplo, a ligação de um anticorpo a um antígeno de proteína pode ser detectada e/ou quantificada usando uma variedade de técnicas tais como, mas não limitado aos métodos de Western blot, pontos manchas, ressonância plasmônica superficial (SPR) (por exemplo, BIAcore system; Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden e Písgatoaway, N.J.) ou ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA). Ver, por exemplo, 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; e Jonsson et al. (1991) Biotechniques 11: 620-627.

[0087] Em uma modalidade, o anticorpo compete quanto à ligação com e/ou liga ao mesmo epítipo em C5 como, os anticorpos aqui descritos. O termo "se liga ao mesmo epítipo" com referência a dois ou mais anticorpos significa que os anticorpos se ligam ao mesmo segmento de resíduos de aminoácido, como determinado por um método dado. Técnicas para determinar se anticorpos se ligam ao "mesmo epítipo no C5" com os anticorpos aqui descritos incluem, por exemplo, métodos de mapeamento de epítipo, tal como, análise de raio x de cristais de complexos de antígeno:anticorpo que provê resolução atômica do epítipo e espectrometria de massa de troca de hidrogênio/deutério (HDX-MS). Outros métodos monitoram a ligação do anticorpo aos fragmentos de antígeno de peptídeo ou variações mutadas do antígeno onde a perda de ligação devido a uma modificação de um resíduo de aminoácido dentro da sequência de antígeno é frequentemente considerada uma indicação de um componente de epítipo. Além disso, métodos combinatórios computacionais para mapeamento de epítipo também podem ser usados. Estes métodos contam com a capacidade do anticorpo de interesse para isolar com afinidade peptídeos curtos específicos de bibliotecas de peptídeo de exibição de fago combinatórias. Anticorpos tendo a mesma VH e VL ou as mesmas sequências de CDR1, 2 e 3 são esperados ligar ao mesmo epítipo.

[0088] Anticorpos que “competem com um outro anticorpo quanto a ligação a um alvo” referem-se aos anticorpos que inibem (parcial ou completamente) a ligação do outro anticorpo ao alvo. Se dois anticorpos competem um com outro quanto à ligação a um alvo, isto é, se e a que grau um anticorpo inibe a ligação do outro anticorpo a um alvo, pode ser determinado usando experimentos de competição conhecidos. Em certas modalidades, um anticorpo compete com e inibe a ligação de um outro anticorpo a um alvo em pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100%. O nível de inibição ou competição pode ser diferente dependendo do qual o anticorpo é o “anticorpo bloqueador” (isto é, o anticorpo frio que é incubado primeiro com o alvo). Os anticorpos competidores se ligam ao mesmo epítopo, um epítopo de sobreposição ou aos epítopos adjacentes (por exemplo, como evidenciado pelo impedimento estérico).

[0089] Anticorpos anti-C5 ou fragmentos de ligação a antígeno dos mesmos aqui descritos, usados nos métodos aqui descritos podem ser gerados usando uma variedade de técnicas reconhecidas na técnica.

[0090] Os anticorpos monoclonais podem ser obtidos pelas várias técnicas familiares para aqueles versados na técnica. Resumidamente, as células de baço de um animal imunizado com um antígeno desejado são imortalizadas, habitualmente pela fusão com uma célula de mieloma (ver, Kohler & Milstein, Eur. J. Immunol. 6: 511-519 (1976)). Métodos alternativos de imortalização incluem transformação com Vírus Epstein Barr, oncogenes ou retrovírus ou outros métodos bem conhecidos na técnica. Colônias que surgem a partir de células imortalizadas únicas são triadas quanto à produção de anticorpos da especificidade e afinidade desejadas para o antígeno e a produção dos anticorpos monoclonais produzidos por tais células podem ser realçadas pelas várias técnicas, incluindo injeção na cavidade peritoneal de um hospedeiro vertebrado. Alternativamente, pode-se isolar sequências de DNAs que codificam um anticorpo monoclonal ou um fragmento de ligação do mesmo pela triagem de uma biblioteca de DNA de células B humanas de acordo com o protocolo geral esboçado por Huse, et al., Science 246: 1275-1281 (1989).

III. Composições

[0091] Também, são aqui providas composições compreendendo um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Em uma modalidade, a composição compreende um anticorpo compreendendo os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VH de Eculizumab tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 7 e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VL de Eculizumab tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 8. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia pesada tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia leve tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as regiões VH e VL tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7 e SEQ ID NO: 8, respectivamente.

[0092] Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as CDRs de cadeia pesada e leve ou regiões variáveis de BNJ441. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VH de BNJ441 tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 12 e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VL de BNJ441 tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 8. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia pesada tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia leve tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as regiões VH e VL tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 12 e SEQ ID NO: 8, respectivamente.

[0093] Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VH de BNJ421 tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 12 e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 da região VL de BNJ421 tendo a sequência apresentada na SEQ ID NO: 8. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia pesada tendo as sequências apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e os domínios de CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia leve tendo as sequências apresentadas nas SEQ

ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente. Em uma outra modalidade, o anticorpo compreende as regiões VH e VL tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 12 e SEQ ID NO: 8, respectivamente.

[0094] As composições podem ser formuladas como uma solução farmacêutica, por exemplo, para administração a um sujeito para o tratamento ou prevenção de um distúrbio associado a complemento. As composições farmacêuticas geralmente incluirão um carreador farmacêuticamente aceitável. Como aqui usado, um “carreador farmacêuticamente aceitável” se refere a e inclui, qualquer e todos solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibactericidas e antifúngicos, agentes isotônicos e retardantes de absorção e similares que sejam fisiologicamente compatíveis. As composições podem incluir um sal farmacêuticamente aceitável, por exemplo, um sal de adição de ácido ou um sal de adição de base, açúcares, carboidratos, polióis e/ou modificadores de tonicidade.

[0095] As composições podem ser formuladas de acordo com métodos padrão. A formulação farmacêutica é uma técnica bem estabelecida e é descrita adicionalmente em, por exemplo, Gennaro (2000) “Remington: The Science and Practice of Pharmacy,” 20ª Edição, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel et al. (1999) “Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,” 7ª Edição, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); e Kibbe (2000) “Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association,” 3ª Edição (ISBN: 091733096X). Em algumas modalidades, uma composição pode ser formulada, por exemplo, como uma solução tamponada em uma concentração adequada e adequada para armazenagem de 2 a 8°C (por exemplo, 4°C). Em algumas modalidades, uma composição pode ser formulada para armazenagem em uma temperatura abaixo de 0°C (por exemplo, -20°C ou -80°C). Em algumas modalidades, a composição pode ser formulada para armazenagem durante até 2 anos (por exemplo, um mês, dois meses, três meses, quatro meses, cinco meses, seis meses, sete meses, oito meses, nove meses, 10 meses, 11 meses, 1 ano, 1½ ano ou 2 anos) de 2 a 8°C (por exemplo, 4°C). Assim, em algumas modalidades, as

composições aqui descritas são estáveis na armazenagem durante pelo menos 1 ano de 2 a 8°C (por exemplo, 4°C).

[0096] As composições farmacêuticas podem estar em uma variedade de formas. Estas formas incluem, por exemplo, formas de dosagem líquidas, semissólidas e sólidas, tais como soluções líquidas (por exemplo, soluções injetáveis e infusíveis), dispersões ou suspensões, tabletes, pílulas, pós, lipossomas e supositórios. A forma preferida depende, em parte, no modo pretendido de administração e aplicação terapêutica. Por exemplo, composições contendo uma composição pretendida para a liberação sistêmica ou local podem estar na forma de soluções injetáveis ou infusíveis. Consequentemente, as composições podem ser formuladas para administração por um modo parenteral (por exemplo, injeção intravenosa, subcutânea, intraperitoneal ou intramuscular). “Administração parenteral,” “parenteralmente administrado,” e outras frases gramaticalmente equivalentes, como aqui usadas, referem-se aos modos de administração outros que não administração enteral e tópica, usualmente pela injeção e incluem, sem limitação, injeção e infusão intravenosa, intranasal, intraocular, pulmonar, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intrapulmonar, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnóide, intraespinal, epidural, intracerebral, intracraniana, intracarótida e intraesternal.

IV. Métodos de Tratamento

[0097] São aqui providos métodos para tratar MPGN em pacientes humanos (por exemplo, pacientes humanos adultos e pediátricos), compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo de acordo com um regime de dosagem clínica particular (isto é, em uma quantidade de dose particular e de acordo com um programa de dosagem específico). Em uma modalidade, a MPGN é “MPGN mediada por complexo imune” (MPGN mediada por IC). Em uma outra modalidade, a MPGN é “MPGN mediada por complemento” (por exemplo, uma “Glomerulopatia C3” (também conhecida como “C3G”). Em uma modalidade, a Glomerulopatia C3 é a doença de depósito denso (DDD) ou glomerulonefrite C3.

[0098] Os termos “tratar,” “tratando,” e “tratamento,” como aqui usados, referem-se às medidas terapêuticas aqui descritas. Os métodos de tratamento utilizam a administração a um ser humano da combinação aqui divulgada de modo a curar, retardar, reduzir a severidade ou melhorar um ou mais sintomas de MPGN ou de modo a prolongar a sobrevivência de um sujeito além daquela esperada na ausência de tal tratamento.

[0099] Como aqui usado, “tratamento eficaz” se refere ao tratamento produzindo um efeito benéfico, por exemplo, melhora de pelo menos um sintoma de uma doença ou distúrbio. Um efeito benéfico pode tomar a forma de uma melhora em relação à linha de base, isto é, uma melhora em relação a uma medição ou observação feita antes do início da terapia de acordo com o método. Tratamento eficaz pode se referir ao alívio de pelo menos um sintoma de MPGN (por exemplo, proteinúria, hematuria, mudanças na situação mental (por exemplo, agilidade diminuída ou concentração diminuída), urina turva, escura ou espumante, uma diminuição no volume de urina, níveis séricos diminuídos de C3 ou C4 de complemento, níveis aumentados de sC5b9 e/ou inchaço de qualquer parte do corpo). Por exemplo, o tratamento pode produzir pelo menos um efeito terapêutico selecionado do grupo consistindo de uma redução ou cessação de proteinúria e/ou hematuria, remissão completa ou parcial de MPGN, inchaço diminuído, função renal melhorada e parâmetros hemodinâmicos renais e/ou níveis de referência de C3, C4 e/ou sC5b9.

[0100] O termo “quantidade eficaz” se refere a uma quantidade de um agente que provê o resultado biológico, terapêutico e/ou profilático desejado. Este resultado pode ser redução, melhora, palição, diminuição, retardo e/ou alívio de um ou mais dos sinais, sintomas ou causas de uma doença ou qualquer outra alteração desejada de um sistema biológico. Em um exemplo, uma “quantidade eficaz” é a quantidade de anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, clinicamente demonstrada aliviar pelo menos um sintoma de MPGN. Uma quantidade eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações.

[0101] Em uma modalidade, o paciente é um paciente adulto que foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min

por 1,73 m² e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 3,5 g. Em uma outra modalidade, o paciente é um paciente pediátrico que foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por 1,73 m² e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 40 mg/h/m² (ou excedendo 2 mg de proteína/mg de creatinina em amostras de urina pontuais). Em uma modalidade adicional, o paciente (por exemplo, paciente pediátrico ou adulto) também foi determinado ter níveis de C3 persistentemente baixos em pelo menos duas avaliações consecutivas e/ou níveis de sC5b9 persistentemente altos (>1000 ng/ml) em pelo menos duas avaliações consecutivas anteriores.

[0102] Antes do tratamento com os anticorpos anti-C5 ou fragmentos de ligação a antígeno dos mesmos, o paciente pode exibir uma ou mais características particulares, incluindo, mas não limitadas à “proteinúria” (vazamento de proteína do sangue na urina), “hematuria” (sangue na urina), mudanças na situação mental (por exemplo, agilidade diminuída ou concentração diminuída), urina turva, escura ou espumante, uma diminuição no volume de urina, níveis séricos diminuídos de C3 ou C4 de complemento, níveis aumentados de sC5b9 (por exemplo, >1000 mg/ml) e/ou inchaço de qualquer parte do corpo.

[0103] Em um aspecto, métodos de tratar um paciente humano com MPGN são providos, os métodos compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Em uma modalidade, a dose do anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é uma dose fixa. Por exemplo, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, pode ser administrado em uma dose fixa de 300 mg, 600 mg, 900 mg ou 1.200 mg. Em certas modalidades, regimes de dosagem são ajustados para prover a resposta ótima desejada (por exemplo, uma resposta eficaz).

[0104] Em uma modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, eculizumab) é administrado a um paciente adulto (a) semanalmente em uma dose de 900 mg durante quatro semanas e (b) uma vez a cada 14 ± 2 dias (por exemplo, cerca de duas semanas) depois disso em uma dose de 1.200 mg. Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação

a antígeno do mesmo, (por exemplo, eculizumab) é administrado a um paciente adulto de acordo com um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que: (a) a fase de indução compreende um período de quatro semanas, em que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado em uma dose de 900 mg uma vez por semana; e (b) durante a fase de manutenção, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado com uma vez em uma dose de 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada 14 ± 2 dias depois disso.

[0105] Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, eculizumab) é administrado a um paciente pediátrico de acordo com um ciclo de administração, em que o ciclo de administração compreende (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de:
 - 1. 900 mg uma vez por semana durante quatro semanas a um paciente ≥ 40 kg;
 - 2. 600 mg uma vez por semana durante duas semanas a um paciente com 30 kg a < 40 kg;
 - 3. 600 mg uma vez por semana durante duas semanas a um paciente com 20 kg a < 30 kg;
 - 4. 600 mg uma vez por semana durante uma semana a um paciente com 10 kg a < 20 kg;
 - 5. 300 mg uma vez por semana durante uma semana a um paciente com 5 kg a < 10 kg; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de:
 - 1. 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente ≥ 40 kg;

2. 900 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 900 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 30 kg a < 40 kg;
3. 600 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 600 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 20 kg a < 30 kg;
4. 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 10 kg a < 20 kg; ou
5. 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada três semanas depois disso, a um paciente com 5 kg a < 10 kg.

[0106] Em uma outra modalidade, métodos de tratar um paciente pediátrico humano com

[0107] MPGN são providos, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente, em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado em uma dose de:

- a) 900 mg uma vez por semana durante quatro semanas durante a fase de indução, 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada duas semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente ≥ 40 kg;
- b) 600 mg uma vez por semana durante duas semanas durante a fase de indução, 900 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 900 mg a cada duas semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente com 30 kg a < 40 kg;

- c) 600 mg uma vez por semana durante duas semanas durante a fase de indução, 600 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 600 mg a cada duas semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente com 20 kg a < 30 kg;
- d) 600 mg uma vez por semana durante uma semana durante a fase de indução, 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada duas semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente com 10 kg a < 20 kg;
- e) 300 mg uma vez por semana durante uma semana durante a fase de indução, 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada três semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente com 5 kg a < 10 kg.

[0108] Em uma outra modalidade, métodos de tratar um paciente pediátrico humano ≥ 40 kg com MPGN são providos, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente, em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de 900 mg uma vez por semana durante quatro semanas; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada duas semanas depois disso.

[0109] Em uma outra modalidade, métodos de tratar um paciente pediátrico humano de 30 kg a < 40 kg com MPGN são providos, o método compreendendo

administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente, em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de 600 mg uma vez por semana durante duas semanas; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de 900 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 900 mg a cada duas semanas depois disso.

[0110] Em uma outra modalidade, métodos de tratar um paciente pediátrico humano com 20 kg a < 30 kg com MPGN são providos, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente, em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de 600 mg uma vez por semana durante duas semanas; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de 600 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 600 mg a cada duas semanas depois disso.

[0111] Em uma outra modalidade, métodos de tratar um paciente pediátrico humano 10 kg a < 20 kg com MPGN são providos, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente, em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de 600 mg uma vez por semana durante uma semana; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada duas semanas depois disso.

[0112] Em uma outra modalidade, métodos de tratar um paciente pediátrico humano com 5 kg a < 10 kg com MPGN são providos, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente, em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de 300 mg uma vez por semana durante uma semana; e
- b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de 300 mg

na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada três semanas depois disso.

[0113] Em uma outra modalidade, um método de tratar um paciente adulto humano com uma MPGN é provido, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente,

[0114] em que o paciente foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por 1,73 m² e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 3,5 g em adultos, e

[0115] em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

- a) a fase de indução compreende um período de quatro semanas, em que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado em uma dose de 900 mg uma vez por semana; e
- b) durante a fase de manutenção, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado com uma vez em uma dose de 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada 14 ± 2 dias depois disso.

[0116] Em uma outra modalidade, um método de tratar um paciente pediátrico humano com um MPGN é provido, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente,

[0117] em que o paciente foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por 1,73 m² e/ou proteinúria em 24

horas excedendo 40 mg/h/m² em crianças (ou excedendo 2 mg de proteína/mg de creatinina em amostras de urina pontuais de crianças), e

[0118] em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

(a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de:

1. 900 mg uma vez por semana durante quatro semanas a um paciente $\geq$ 40 kg;
2. 600 mg uma vez por semana durante duas semanas a um paciente com 30 kg a $<$ 40 kg;
3. 600 mg uma vez por semana durante duas semanas a um paciente com 20 kg a $<$ 30 kg;
4. 600 mg uma vez por semana durante uma semana a um paciente com 10 kg a $<$ 20 kg;
5. 300 mg uma vez por semana durante uma semana a um paciente com 5 kg a $<$ 10 kg; e

(b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de:

- 1) 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente $\geq$ 40 kg;
- 2) 900 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 900 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 30 kg a $<$ 40 kg;
- 3) 600 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 600 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 20 kg a $<$ 30 kg;
- 4) 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 10 kg a $<$ 20 kg; ou
- 5) 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por

300 mg a cada três semanas depois disso, a um paciente com 5 kg a < 10 kg.

[0119] Em uma outra modalidade, 2400 mg ou 3000 mg do anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, BNJ441) é administrado a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg. Em uma outra modalidade, 2700 mg ou 3300 mg do anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, BNJ441) é administrado a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg. Em uma outra modalidade, 3000 mg ou 3600 mg do anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, BNJ441) é administrado a um paciente pesando ≥ 100 kg.

[0120] Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, BNJ441) é administrado durante um ou mais ciclos de administração. Em uma modalidade, o ciclo de administração é de 26 semanas. Em uma modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, BNJ441) é administrado com uma vez no Dia 1 do ciclo de administração, uma vez no Dia 15 do ciclo de administração e a cada oito semanas depois disso.

[0121] Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, (por exemplo, BNJ441) é administrado:

- a) uma vez no Dia 1 do ciclo de administração em uma dose de: 2400 mg a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg, 2700 mg a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg ou 3000 mg a um paciente pesando ≥ 100 kg; e
- b) no Dia 15 do ciclo de administração e a cada oito semanas depois disso em uma dose de 3000 mg a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg, 3300 mg a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg ou 3600 mg a um paciente pesando ≥ 100 kg.

[0122] Em uma outra modalidade, um método de tratar um paciente adulto humano com uma MPGN é provido, o método compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como

apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente,

[0123] em que o paciente foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por 1,73 m² e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 3,5 g, e

[0124] em que o método compreende um ciclo de administração e, em que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado:

- a) uma vez no Dia 1 do ciclo de administração em uma dose de: 2400 mg a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg, 2700 mg a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg ou 3000 mg a um paciente pesando ≥ 100 kg; e
- b) no Dia 15 do ciclo de administração e a cada oito semanas depois disso em uma dose de 3000 mg a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg, 3300 mg a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg ou 3600 mg a um paciente pesando ≥ 100 kg.

[0125] Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante pelo menos 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 ou 60 semanas. Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante pelo menos um, dois, três, quatro, cinco ou seis anos.

[0126] Os anticorpos anti-C5 ou fragmentos de ligação a antígeno do mesmo, podem ser administrados a um paciente por qualquer meio adequado. Em uma modalidade, os anticorpos são formulados para administração intravenosa. Em uma modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente adulto humano pela injeção intravenosa em um período de 25 minutos a 45 minutos. Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente adulto humano pela injeção intravenosa em um período não excedendo duas horas. Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo,

é administrado a um paciente pediátrico humano com idade de 12 anos até abaixo de 18 anos pela injeção intravenosa em um período não excedendo duas horas. Em uma outra modalidade, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente pediátrico humano menor do que 12 anos de idade pela injeção intravenosa em um período não excedendo quatro horas.

[0127] Além disso, o paciente pode ser administrado com um ou mais agentes terapêuticos adequados, antes da administração dos anticorpos anti-C5 ou fragmentos de ligação a antígeno do mesmo. Por exemplo, em uma modalidade, o paciente é administrado com uma vacina antimeningocócica antes do tratamento com o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Em uma outra modalidade, o paciente é administrado com um ou mais antibióticos antes do tratamento com o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

V. Resultados

[0128] São aqui providos métodos para tratar MPGN em um paciente humano compreendendo administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Os sintomas de MPGN incluem, mas não são limitados a, proteinúria, hematuria, mudanças na situação mental (por exemplo, agilidade diminuída ou concentração diminuída), urina turva, escura ou espumante, uma diminuição no volume de urina, níveis séricos diminuídos de C3 ou C4 de complemento, níveis aumentados de sC5b9 (por exemplo, >1000 mg/ml) e/ou inchaço de qualquer parte do corpo.

[0129] Os pacientes (por exemplo, pacientes adultos) tratados de acordo com os métodos divulgados foram determinados ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por $1,73 \text{ m}^2$ e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 3,5 g. Pacientes pediátricos tratados de acordo com os métodos aqui divulgados foram determinados ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por $1,73 \text{ m}^2$ e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 40 mg/h/ m^2 (ou excedendo 2 mg de proteína/mg de creatinina em amostras de urina pontuais). Em uma modalidade, o paciente (por exemplo, paciente pediátrico ou adulto) também foi determinado ter níveis de C3 persistentemente baixos

em pelo menos duas avaliações consecutivas e/ou níveis de sC5b9 persistentemente altos (>1000 ng/ml) em pelo menos duas avaliações consecutivas anteriores.

[0130] Pacientes tratados de acordo com os métodos aqui divulgados preferivelmente experienciam melhora em pelo menos um sinal de MPGN. Por exemplo, o tratamento pode produzir pelo menos um efeito terapêutico selecionado do grupo consistindo de uma redução ou cessação de proteinúria e/ou hematuria, remissão completa ou parcial de MPGN, inchaço diminuído, função renal melhorada e parâmetros hemodinâmicos renais e/ou níveis de referência de C3, C4 e/ou sC5b9.

[0131] Em uma modalidade, o tratamento reduz a proteinúria de 24 horas na semana 4 (1 mês), semana 8 (2 meses), semana 12 (3 meses), semana 16 (4 meses), semana 20 (5 meses), semana 24 (6 meses), semana 28 (7 meses), semana 32 (8 meses), semana 36 (9 meses), semana 40 (10 meses), semana 44 (11 meses) ou semana 48 (12 meses) comparada com a linha de base. Em uma modalidade particular, o tratamento reduz a proteinúria de 24 horas na semana 24 (6 meses) comparada com a linha de base. Em uma outra modalidade particular, o tratamento reduz a proteinúria de 24 horas na semana 48 (12 meses) comparada com a linha de base. Em uma outra modalidade, o tratamento reduz proteinúria em cerca de 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou mais comparado com nenhum tratamento.

[0132] Em uma outra modalidade, o tratamento resulta em uma remissão completa ou parcial de MPGN. Em uma outra modalidade, o tratamento produz uma mudança para níveis normais de razão de albumina/creatinina urinárias, creatinina sérica, depuração de creatinina, proteínas séricas totais, albumina sérica, níveis de LDL, colesterol HDL e triglicerídeos, hematócritos e/ou concentração de hemoglobina. Em uma outra modalidade, o tratamento melhora um ou mais parâmetros de função renal selecionado do grupo consistindo de taxa de Filtração Glomerular (GFR) (por exemplo, como avaliada pela medição da depuração plasmática de iohexol), Albumina, IgG, depuração fracionária de sódio, potássio e índice de resistividade renal (por exemplo, como avaliado pela avaliação ultrassônica).

VI. Kits e Formas de Dosagem Unitária

[0133] Também são aqui providos kits que incluem uma composição farmacêutica contendo um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, tal como Eculizumab e um carreador farmacêuticamente aceitável, em uma quantidade terapeuticamente eficaz adaptada para o uso nos métodos precedentes. Os kits opcionalmente também podem incluir instruções, por exemplo, compreendendo programas de administração, para permitir que um profissional (por exemplo, um médico(a), enfermeiro(a) ou paciente) administre a composição nele contida para administrar a composição a um paciente tendo MPGN. O kit também pode incluir uma seringa.

[0134] Opcionalmente, os kits incluem pacotes múltiplos das composições farmacêuticas de dose única cada uma contendo uma quantidade eficaz do anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, para uma administração única de acordo com os métodos providos acima. Instrumentos ou dispositivos necessários para administrar a(s) composição(ões) farmacêutica(s) também podem ser incluídos nos kits. Por exemplo, um kit pode prover uma ou mais seringas preenchidas contendo uma quantidade do anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

[0135] Em uma modalidade, o kit compreende uma dose de um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo: sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, e; e instruções para usar o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, em qualquer um dos métodos aqui descritos.

[0136] Em uma outra modalidade, o kit compreende uma dose de um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6; e instruções para usar o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, em qualquer um dos métodos aqui descritos.

[0137] Os seguintes exemplos são meramente ilustrativos e não devem ser interpretados como limitando o escopo desta divulgação em qualquer modo visto que muitas variações e equivalentes tornar-se-ão evidentes para aqueles versados na técnica na leitura da presente divulgação.

[0138] Os conteúdos de todas as referências, entradas no Genbank, patentes e pedidos de patente publicados citados por todo este pedido são expressamente aqui incorporados por referência.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: “Estudo de Eagle”

[0139] Um teste de fase II (“Estudo de Eagle”) é conduzido para explorar a eficácia do Eculizumab em pacientes com PNH MPGN comprovada por biópsia e síndrome Nefrótica.

1. Objetivos

[0140] O objetivo primário do estudo é avaliar se a terapia de Eculizumab pode reduzir a proteinúria de 24 horas, considerada como um parâmetro contínuo, a 6 meses (semana 24) e 12 meses (semana 48) contra a linha de base.

[0141] Os objetivos secundários incluem avaliar: (1) se a terapia de Eculizumab pode obter uma remissão persistente, completa ou parcial, da síndrome nefrótica (definida como a redução da excreção de proteína urinária de 24 horas para <0,3 gramas ou para <3,5 gramas com pelo menos 50 % de redução da linha de base para adultos ou <40 mg/h/m² com pelo menos 50 % de redução da linha de base para crianças, respectivamente), (2) o efeito da Terapia de Eculizumab na reincidência da síndrome nefrótica definida como aumento da excreção de proteína urinária de 24 horas para 3,5 gramas para adultos ou >40 mg/h/m² para crianças depois de um período de remissão completa ou parcial, (3) o efeito de Terapia de Eculizumab nos parâmetros clínicos (peso corporal, pressão sanguínea sistólica e diastólica) e parâmetros laboratoriais (albumina urinária/razão de creatinina, creatinina sérica, depuração de creatinina, proteínas séricas totais, albumina sérica, níveis de LDL, colesterol HDL e triglicerídeos, hematócritos e concentração de hemoglobina), (4) o efeito de Terapia de Eculizumab nos parâmetros de função renal (taxa de Filtração

Glomerular (GFR) através da medição da depuração plasmática de Iohexol, Albumina, IgG, Depuração fracionária de sódio, potássio, avaliação do índice de resistividade renal por ultrassom), (5) o efeito de Terapia de Eculizumab nos marcadores de atividade de complemento (C3, C4, C3a, C5a, Bb e sC5b9), (6) a imunohistoquímica (C3, IgG, C4d, C5b-9), mudanças estruturais associadas com a remissão da proteinúria em pacientes com evidência de remissão completa ou parcial da síndrome nefrótica, (7) o perfil de segurança do tratamento com Eculizumab, (8) o custo/eficácia do estudo tratamento, (9) e os biomarcadores avaliados a serem testados no caso de efeito de significante na variável de eficácia primária.

2. Pacientes

[0142] Os critérios de inclusão são como segue:

[0143] (a) MPGN; primária que prova a biópsia

[0144] (b) Depuração de Creatinina >20 ml/min por $1,73\text{m}^2$;

[0145] (c) Proteinúria em 24 horas persistentemente excedendo 3,5 g em adultos ou excedendo 40 mg/h/m^2 em crianças (ou excedendo 2 mg de proteína/mg de creatinina em amostras de urina pontuais de crianças);

[0146] (d) Níveis de C3 persistentemente baixos em pelo menos duas avaliações consecutivas;

[0147] (e) Níveis de sC5b9 persistentemente altos ($>1000\text{ ng/ml}$) em pelo menos dois consecutivos prévios

[0148] (f) Avaliações; e

[0149] (g) Consentimento informado escrito (pelos pais ou tutores se menor de idade).

[0150] Os critérios de exclusão são como segue:

[0151] (a) Idade ≥ 75 anos

[0152] (b) MPGN secundária (evidência de infecção, doença imunológica incluindo vasculite,

[0153] doenças sistêmicas e distúrbios proliferativos);

[0154] (c) Evidência da avaliação da biópsia dos rins das mudanças histológicas severas crônicas que de maneira muito pouco provável poderiam se beneficiar da

terapia de Eculizumab;

[0155] (d) Esteróide concomitante ou terapia imunossupressora;

[0156] (e) Gravidez ou lactação;

[0157] (f) Potencial de gravidez sem contracepção eficaz;

[0158] (g) Qualquer condição clinicamente relevante que pode afetar o término do estudo participação e/ou confundir o resultado do estudo;

[0159] (h) Incapacidade de entender os riscos potenciais e benefícios do estudo;
e

[0160] (i) Incapacidade legal.

3. Projeto de Estudo

[0161] Esta é um estudo de fisiopatologia piloto, prospectivo, sequencial, de rótulo aberto. Dez pacientes com MPGN primária e proteinúria nefrótica persistente são matriculados no estudo. Em todos estes pacientes, as amostras biológicas para a triagem bioquímica e genética (incluindo anticorpos para as proteínas reguladoras de complemento, mutações no complemento e nas proteínas reguladoras de complemento e variantes de alelo) foram coletadas.

[0162] Depois da avaliação de linha de base da biópsia renal, coleta de urina de 24 horas, análise de urina pela manhã, testes laboratoriais de rotina (marcadores da atividade de teste de complemento - C3, C4, C3a, C5a, Bb e sC5b9, perfil de função renal, eletroforese de proteína, eletrólitos, perfil hepático, perfil lipídico, índice inflamatório, hemocromia e contagem de células sanguíneas completa, plaquetas, ferritina, CPK, LDH, glicose), taxa de filtração glomerular (GFR) e IgG, albumina e depuração fracionária de sódio, avaliação de ultrassom com intensificador de contraste, os pacientes recebem uma primeira injeção intravenosa de Eculizumab.

[0163] As avaliações de linha de base são repetidas na semana 24 (excluindo a biópsia renal) e na semana 48. Na semana 48, a biópsia renal é realizada somente em pacientes com evidência de remissão completa ou parcial da síndrome nefrótica avaliando a imunohistoquímica (C3, C4, IgG, C5b-9), mudanças estruturais associadas com a remissão de proteinúria. Durante a fase de indução (4 semanas) os parâmetros de segurança e marcadores da atividade de complemento são medidos

semanalmente. Durante a fase de manutenção (44 semanas) os parâmetros de segurança são mensalmente medidos. As avaliações adicionais são permitidas sempre que julgadas clinicamente apropriadas, em particular, por razões de segurança. As amostras de plasma adicional, soro e urina serão coletadas, no basal, na semana 2, 4, 12, 24, 36 e 48 para avaliação.

[0164] O planejamento de visita de estudo é como segue e é representado na Figura 1:

Visita 1 (semana 0)

Dia -3:

[0165] Os dados de linha de base incluem o consentimento informado escrito, dados demográficos do paciente, altura, estilo de vida, estado civil, educação, status profissional, potencial de gravidez, histórico familiar, doenças prévias e tratamentos prévios, Certificado de vacinação de *Neisseria Meningitidis* (realizada 15 dias antes da primeira infusão de Eculizumab) e certificado de vacinação contra *Haemophilus Influenza* (somente em crianças).

[0166] Os exames de sangue laboratoriais incluem a avaliação da creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatase alcalina, gama GT, ácido úrico, colesterol total, colesterol HDL, Colesterol LDL, CPK, glicose, triglicerídeos, proteína C reativa altamente sensível, imunoglobulina, proteínas totais, albumina, eletroforese protéica, eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, plaqueta, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos, ferritina, LDH, PT e PTT.

[0167] A atividade de complemento é avaliada por intermédio dos níveis de C3, C4, C3a, C5a, Bb e sC5b9.

[0168] Um teste de gravidez para beta Hcg foi conduzido.

[0169] Uma urinálise foi realizada, incluindo uma análise de urina completa e a creatinina, albumina, A/C e P/C. Especificamente, três coletas de urina de 24 horas são realizadas para avaliar sódio, potássio, creatinina, ureia, glicose, fósforo, proteínas totais, albumina, depuração de creatinina, A/C, P/C. Albumina, IgG, depuração fracionária de sódio e potássio.

[0170] Um ECG de 12 variações é realizado no repouso.

[0171] A depuração de Iohexol é avaliada pela depuração plasmática de Iohexol (ml/min).

[0172] O tempo de sangramento é avaliado por avaliação de biópsia.

[0173] Os critérios de Inclusão/Exclusão são avaliados.

Dia -2:

[0174] Uma biópsia renal foi realizada para avaliar as mudanças estruturais da imunohistoquímica (C3, IgG, C4d, C5b-9),

Dia -1:

[0175] Uma avaliação de ultrassom é realizada para avaliar o índice de perfusão e resistividade.

[0176] Os exames laboratoriais de sangue selecionados incluem a avaliação de hemocromo e contagem de células sanguíneas completa, creatinina, ureia, sódio, potássio, GOT/AST e GPT/ALT.

Dia 0:

[0177] Um exame físico é realizado e o peso/sinais vitais são avaliados.

[0178] Critérios de Inclusão/Exclusão são avaliados.

[0179] Eculizumab é administrado.

Dia 1:

[0180] O exame de sangue laboratorial inclui a avaliação do hemocromo e a contagem de células sanguíneas completa, creatinina, ureia, sódio, potássio, GOT/AST e GPT/ALT.

Visita 2 (semana 1) e Visita 15 (semana 24)

[0181] Um exame físico é realizado e o peso/sinais vitais são avaliados.

[0182] O exame laboratorial de sangue inclui a avaliação da creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatase alcalina, gama GT, ácido úrico, colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, CPK, glicose, triglicerídeos, proteína C reativa altamente sensível, imunoglobulina, proteínas totais, albumina, eletroforese protéica, eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, plaquetas,

leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos, ferritina, LDH, cistatina C.

[0183] A atividade de complemento é avaliada pelos níveis de C3, C4, C3a, C5a, Bb e sC5b9.

[0184] Os biomarcadores de plasma e urinários são avaliados na Visita 15.

[0185] Uma avaliação de ultrassom é realizada para avaliar o índice de perfusão e resistência.

[0186] Uma urinálise é realizada, incluindo uma análise de urina completa e a avaliação da creatinina, albumina, A/C e P/C. Especificamente, três coletas de urina de 24 horas são realizadas para avaliar sódio, potássio, creatinina, ureia, glicose, fósforo, proteínas totais, albumina, depuração de creatinina, A/C, P/C. Albumina, IgG, sódio e depuração fracionária de potássio.

[0187] A depuração de Iohexol é avaliada pela Depuração de Iohexol no plasma (ml/min).

[0188] Eculizumab é administrado.

Visita 3 (semana 2), Visita 4 (semana 3)

[0189] Um exame físico é realizado e o pesos/sinais vitais são avaliados.

[0190] O exame de sangue laboratorial inclui a avaliação do hemocromo e a contagem de células sanguíneas completa, creatinina, ureia, sódio, potássio, GOT/AST e GPT/ALT.

[0191] A atividade de complemento é avaliada pelos níveis de C3, C4, C3a, C5a, Bb e sC5b9.

[0192] Os biomarcadores são avaliados na Visita 3.

[0193] Uma urinálise é realizada, incluindo uma análise de urina completa e a avaliação da creatinina, albumina, A/C e P/C.

[0194] Eculizumab é administrado.

Visita 5 (semana 4), Visita 7 (semana 8), Visita 11 (semana 16), Visita 13 (semana 20), Visita 17 (semana 28), Visita 19 (semana 32), Visita 23 (semana 40), Visita 25 (semana 44)

[0195] Um exame físico é realizado e os pesos/sinais vitais são avaliados.

[0196] O exame de sangue laboratorial inclui a avaliação da creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatase alcalina, gama GT, ácido úrico, colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, CPK, glicose, triglicerídeos, proteína C reativa altamente sensível, imunoglobulina, proteínas totais, albumina, eletroforese protéica, eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos, ferritina e LDH.

[0197] Os biomarcadores são avaliados na Visita 5.

[0198] Uma urinálise é realizada e inclui uma análise de urina completa e avaliação de creatinina, albumina, A/C e P/C.

[0199] Eculizumab é administrado.

[0200] A atividade de complemento é avaliada pelos níveis de C3, C4, C3a, C5a, Bb e sC5b9 apenas para a Visita 5 (semana 4).

Visita 6 (semana 6), Visita 8 (semana 10), Visita 10 (semana 14), Visita 12 (semana 18), Visita 14 (semana 22), Visita 16 (semana 26), Visita 18 (semana 30), Visita 20 (semana 34), Visita 22 (semana 38), Visita 24 (semana 42), Visita 26 (semana 46)

[0201] Um exame físico é realizado e os pesos/sinais vitais são avaliados.

[0202] Eculizumab é administrado.

Visita 9 (semana 12), Visita 21 (semana 36)

[0203] Um exame físico é realizado e os pesos/sinais vitais são avaliados.

[0204] O Exame de sangue laboratorial inclui a avaliação da creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatase alcalina, gama GT, ácido úrico, colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, CPK, glicose, triglicerídeos, proteína C reativa altamente sensível, imunoglobulina, proteínas totais, albumina, eletroforese protéica, eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos, ferritina e LDH.

[0205] A atividade de complemento é avaliada pelos níveis de C3, C4, C3a, C5a, Bb e sC5b9.

[0206] Os biomarcadores são avaliados.

[0207] Uma urinálise é realizada e inclui uma análise de urina completa e a avaliação da creatinina, albumina, A/C e P/C. Especificamente, três coletas de urina

de 24 horas são realizadas para avaliar o sódio, potássio, creatinina, ureia, glicose, fósforo, proteínas totais, albumina, depuração de creatinina, A/C e P/C.

[0208] Eculizumab é administrado.

Visita 27 (semana 48)

Dia 1:

[0209] Um exame físico é realizado e os pesos/sinais vitais são avaliados.

[0210] Um exame de sangue laboratorial inclui a avaliação da creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatase alcalina, gama GT, ácido úrico, colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, CPK, glicose, triglicerídeos, proteína C reativa altamente sensível, imunoglobulina, proteínas totais, albumina, eletroforese protéica, eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos, ferritina, LDH, PT, PTT e cistatina C.

[0211] A atividade de complemento é avaliada pelos níveis de C3, C4, C3a, C5a, Bb e sC5b9.

[0212] Uma urinálise é realizada e inclui avaliação de creatinina, albumina, A/C e P/C. Especificamente, três coletas de urina de 24 horas são realizadas para avaliar sódio, potássio, creatinina, ureia, glicose, fósforo, proteínas totais, albumina, depuração de creatinina, A/C, P/C. Albumina, IgG, sódio e depuração fracionária de potássio.

[0213] A depuração de iohexol é avaliada pela depuração de iohexol no plasma (ml/min).

[0214] O tempo de sangramento é avaliado para a avaliação de biópsia.

Dia 2:

[0215] Uma biópsia renal é realizada para avaliar a imunohistoquímica (C3, IgG, C4d, C5b-9), mudanças estruturais (somente em pacientes com evidência de remissão completa ou parcial da Síndrome nefrótica).

[0216] Uma avaliação de ultrassom é realizada para avaliar a perfusão e índice de resistência.

[0217] No final do primeiro ano, os pacientes são acompanhados a cada seis meses. os exames incluem:

- Exames físicos/pesos/sinais vitais;
- exames laboratoriais de sangue: creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatase alcalina, gama GT, ácido úrico, colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, CPK, glicose, triglicerídeos, proteína C reativa altamente sensível, imunoglobulina, proteínas totais, albumina, eletroforese protéica, eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos, ferritina, LDH, PT e PTT;
- Avaliação da atividade de complemento: níveis de C3, C4, C3a, C5a, Bb e sC5b9;
- Urinálise: análise de urina completa e creatinina, albumina, A/C e P/C;
- Três coletas de urina de 24 horas: sódio, potássio, creatinina, ureia, glicose, fósforo, proteínas totais, albumina, depuração de creatinina, A/C, P/C. Albumina, IgG, sódio e depuração fracionária de potássio;
- Depuração de Iohexol: Depuração de Iohexol no plasma (ml/min);
- Avaliação de ultrassom: Avaliação da perfusão e índice de resistência.

4. Variáveis de Resultado

[0218] A variável de eficácia primária é a redução da proteinúria de 24 horas. Em segundo lugar, as variáveis de eficácia incluem (1) remissão completa ou parcial e reincidências da síndrome nefrótica, (2) normalização (redução a <303 ng/ml) se os níveis de plasma sC5b-9, (3) normalização nos níveis de plasma de outros componentes do sistema de complemento incluindo, C3, C4, C3a, C5a e Bb, (4) melhora da função renal/parâmetros de perfusão incluindo a taxa de filtração glomerular medida e estimada (GFR); albumina, IgG, sódio e depuração fracionária de potássio; índice de resistividade renal (5) melhora da imunohistoquímica renal (C3, C5b-9, IgG, IgA, IgM, C4d, C1q, kapa de cadeia leve, lambda de cadeia leve, CD21, C5aR), mudanças estruturais em pacientes obtendo remissão completa ou parcial da

síndrome nefrótica e (6) mudanças na albumina sérica, lipídeos e outros parâmetros clínicos e laboratoriais.

[0219] Os resultados de segurança incluem eventos adversos sérios e não sérios, incluindo reações agudas durante a infusão de Eculizumab, episódios infecciosos (incluindo meningoencefalite).

[0220] Os dados de resultados e os custos de tratamento são usados para a análise de custo/eficácia.

5. Métodos

Determinação de sC5b-9 no plasma

[0221] O sangue é coletado em EDTA e centrifugado a 2000 xg por 20 minutos a 4° C. O plasma é armazenado a - 20° C (até seis meses depois da amostragem) ou a - 80° C. Os níveis de sC5b-9 reavaliados pelo imunoensaio ligado à enzima comercialmente disponível da Quidel (MicroVue SC5b-9 Plus).

Tingimento de imunofluorescência para IgG, C3 e C5b9

[0222] As seções congeladas são fixadas em acetona por 10 min a 4° C. Os locais de ligação não específica são bloqueados com PBS1X/BSA3%. Depois, as seções são incubadas com os seguintes anticorpos específicos: C3 de coelho anti-ser humano conjugado com isotiocianato de fluoresceína (FITC) (1:25, Dako), IgG de coelho anti-ser humano conjugado com FITC (1:25, Dako) e C5b9 de coelho anti-ser humano (1:200, Calbiochem). Para o tingimento de C5b9, as seções são incubadas com anticorpo secundário de cabra anti-IgG de coelho conjugado a Cy3 (1:100, Jackson ImmunoResearch Laboratories). Os controles negativos são obtidos pela omissão do anticorpo primário.

[0223] A avaliação é feita por dois investigadores cegos. Pelo menos 10 glomérulos para cada seção são analisados e a intensidade de sinal é graduada em uma escala de 0 a 3 (0 = nenhum tingimento; 1 = tingimento fraco; 2 = tingimento de intensidade moderada; 3 = tingimento forte).

Tingimento de Imunoperoxidase para C4d

[0224] Seções fixadas em Dubosq-Brazil e embutidas em parafina são tratadas com tampão de citrato (10 mM de Ácido Cítrico, pH 6) e proteinase K (10 min a 37°C,

20 µg/ml) para a recuperação de antígeno. Os sítios de ligação não específica são bloqueados com PBS1X/BSA1%/ 5% de soro de cabra. Depois, as seções são incubadas com o anticorpo primário (C4d, 1:50, Pantec-Biomedica) e com o anticorpo secundário biotilado de cabra anti-IgG de coelho (1:150, Vector Laboratories). Sinais desenvolvidos com 3, 3'-diaminobenzidina (DAB, Vector Laboratories) e as seções são contraincoloradas com hematoxilina-eosina. Controles negativos são obtidos pela omissão do anticorpo primário.

[0225] Pelo menos 10 a 20 campos não sobrepostos para cada seção são examinados por dois investigadores cegos e a intensidade de sinal é graduada em uma escala de 0 a 3 (0 = nenhum tingimento; 1 = tingimento fraco; 2 = tingimento de intensidade moderada; 3 = tingimento forte).

Taxa de Filtração Glomerular

[0226] A GFR é centralmente determinada usando a técnica da depuração de iohexol no plasma. Na manhã da avaliação da função renal, 5 ml de solução de iohexol (Omnipaque 300, GE Healthcare, Milan, Itália) é injetada intravenosamente em 2 minutos. Amostras de sangue múltiplas são coletadas em tempos diferentes e os níveis plasmáticos de iohexol no sangue são medidos pela cromatografia líquida de alto rendimento. A depuração de iohexol é calculada de acordo com um modelo de um compartimento (CL1) pela fórmula: $CL1 = \text{Dose}/AUC$, onde AUC é a área sob a curva de concentração plasmática-tempo¹⁶. As depurações plasmáticas são depois corrigidas usando-se a fórmula $CL = (0,9907786CL11) - (0,0012186CL12)$ e os valores GFR são normalizados para 1,73 m² de área superficial corporal (BSA). Este procedimento tem precisão acentuável em relação a uma ampla faixa de função renal como documentado pelo coeficiente intraindivíduo médio baixo de variação (5,59%) e bom índice de reprodutibilidade (6,28%) observado nas medições repetidas em sujeitos com insuficiência renal quase terminal, GFR normal ou ainda hiperfiltração.

6 Produto Medicinal Investigacional (IMP)

[0227] O nome do IMP é Soliris® 300 mg concentrado para solução para infusão. Soliris® (Eculizumab) é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG2/4) produzido na linhagem de célula NS0 pela tecnologia de DNA recombinante. Um frasco de 30 ml

contém 300 mg de Eculizumab (10 mg/ml). Depois da diluição, a concentração final da solução infundida é 5 mg/ml.

[0228] Excipientes com efeito conhecido: Sódio (5 mmol por frasco). Os excipientes incluem fosfato de sódio (monobásico), fosfato de sódio (dibásico), cloreto de sódio, Polissorbato 80 e água para injeções.

[0229] Eculizumab é armazenado em um refrigerador (2°C a 8°C) e não é congelado. O mesmo é armazenado na embalagem original de modo a proteger da luz. Os frascos de Eculizumab na embalagem original podem ser removidos da armazenagem refrigerada apenas durante um período único de até 3 dias. No final deste período o produto é colocado de volta no refrigerador. Depois da diluição, o produto medicinal é usado imediatamente. Entretanto, a estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas de 2°C a 8°C.

[0230] Para reduzir o risco de infecção, todos os pacientes são vacinados pelo menos 2 semanas antes de receber Eculizumab. Os pacientes que são tratados com Eculizumab a menos do que 2 semanas depois de receber uma vacina meningocócica recebem tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas depois da vacinação. Os pacientes são revacinados de acordo com as diretrizes médicas correntes para uso em vacinação. As vacinas tetravalentes contra sorotipos A, C, Y e W135 são fortemente recomendadas, preferivelmente as conjugadas. Pacientes para os quais a vacinação é contraindicada, recebem tratamento com antibióticos profiláticos apropriados durante todo o período de tratamento.

[0231] Pacientes menores do que 18 anos de idade são vacinados contra *haemophilus influenzae* e infecções pneumocócicas e estritamente aderem às recomendações de vacinação nacionais para cada grupo de idade.

[0232] Eculizumab é administrado por um profissional de saúde e sob a supervisão de um médico experiente no controle de pacientes com distúrbios hematológicos e/ou renais. Para a primeira administração, um intensivista atende o início de tratamento e está de prontidão durante toda a duração da infusão. Para todas as outras administrações, o intensivista está de prontidão.

[0233] O regime de dosagem para pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) consiste de uma fase inicial de 4 semanas seguida por uma fase de manutenção como mostrada na Tabela 1:

Tabela 1: Regime de Dosagem para Adultos

Fase inicial	900 mg de Eculizumab via uma injeção intravenosa de 25 a 45 minutos a cada semana durante as 4 primeiras semanas
Fase de manutenção	1200 mg de Eculizumab administrados via uma injeção intravenosa de 25 a 45 minutos durante a quinta semana, seguidos por 1200 mg de Eculizumab administrado via uma injeção intravenosa de 25 a 45 minutos a cada 14 ± 2 dias

[0234] Nos pacientes pediátricos (menores do que 18 anos), o regime de dosagem de Eculizumab é como mostrado na Tabela 2:

Tabela 2: Regime de Dosagem para Pacientes Pediátricos

Peso Corporal do Paciente	Fase Inicial	Fase de Manutenção
≥ 40 kg	900 mg semanalmente x 4	1200 mg na semana 5; depois 1200 mg a cada 2 semanas
30 - <40 kg	600 mg semanalmente x 2	900 mg na semana 3; depois 900 mg a cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanalmente x 2	600 mg na semana 3; depois 600 mg a cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanalmente x 1	300 mg na semana 2; depois 300 mg a cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanalmente x 1	300 mg na semana 2; depois 300 mg a cada 3 semanas

[0235] Eculizumab não é administrado como uma injeção intravenosa rápida ou bolo. Eculizumab é administrado apenas via injeção intravenosa como descrito abaixo. Antes da administração, a solução de Eculizumab é visualmente inspecionada quanto a matéria particulada e descoloração. A reconstituição e diluição são realizadas de acordo com boas regras práticas, particularmente com respeito à assepsia. A quantidade total de Eculizumab é puxada do(s) frasco(s) usando uma seringa estéril.

A dose recomendada é transferida para uma bolsa de infusão. Eculizumab é diluído a uma concentração final de 5 mg/ml pela adição à bolsa de infusão usando solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção, solução de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) para injeção, ou 5% de dextrose em água, como os diluentes. O volume final de uma solução diluída a 5 mg/ml é de 60 ml para doses de 300 mg, 120 ml para doses de 600 mg, 180 ml para doses de 900 mg e 240 ml para doses de 1200 mg. A solução é clara e incolor. A bolsa de infusão contendo a solução diluída é suavemente agitada para garantir mistura completa do produto e diluentes. A solução diluída é deixada aquecer até a temperatura ambiente antes da administração pela exposição ao ar ambiente. Qualquer porção não utilizada deixada em um frasco é descartada, visto que o produto não contém nenhum conservante. Qualquer produto medicinal não utilizado ou material de descarte é disposto de acordo com os requerimentos locais.

[0236] A solução diluída de Eculizumab é administrada pela injeção intravenosa em 25

[0237] a 45 minutos via alimentação por gravidade, uma bomba tipo seringa, ou uma bomba de infusão. Não é necessário proteger a solução diluída de Eculizumab da luz durante a administração ao paciente.

[0238] Os pacientes são monitorados durante uma hora a seguir da infusão. Se um evento adverso ocorre durante a administração de Eculizumab, a infusão é diminuída ou parada no critério do médico. Se a infusão é diminuída, o tempo total de infusão não excede duas horas em adultos e adolescentes (com idade de 12 anos até abaixo de 18 anos) e quatro horas em crianças com idade menor do que 12 anos. Todos os pacientes são mantidos sob acompanhamento ativo até seis meses depois da última administração de Eculizumab. Para pacientes com evidência de remissão completa ou parcial da síndrome nefrótica depois de um ano de tratamento, a terapia de Eculizumab é continuada como uso compassivo. No caso de retirada de fármaco (os efeitos colaterais tais como infecções sérias e leucopenia, não colaboração do paciente), o paciente continua com terapia conservativa e monitoramento clínico no seu centro de referência até um ano do princípio do estudo.

[0239] Esteróides e fármacos imunossupressivos são retirados seis meses antes da administração de Eculizumab.

[0240] O fármaco de estudo é fabricado pela Alexion Pharmaceuticals, Inc. A rerrotulação de IMP é confiada a uma companhia certificada. As garrafas são rerrotuladas com rótulos de “rasgar”. Quando da administração da medicação de estudo, depois que o investigador descasca a respectiva parte do rótulo de cada caixa e fixa estes no espaço provido na forma apropriada.

7. Métodos Estatísticos

[0241] Um Plano de Análise Estatística (SAP) detalhando a análise descrita abaixo é desenvolvido antes de bloquear a base de dados. Realizar novamente a análise usando software SAS (versão 9.1) ou superior e Stata (versão 12) ou superior ou outro software validado. O SAP, que descreve em detalhes os métodos a serem usados para os pontos finais primários e secundários, serve como o árbitro final de todas as análises estatísticas.

Estimativa de Tamanho de Amostra

[0242] Este é um estudo clínico piloto, com propósitos explorativos onde o número de participantes está fundamentado nos pacientes disponíveis, ao invés de um tamanho de amostra calculado sobre a mudança esperada nas variáveis de resultado consideradas.

Análise Estatística

[0243] Todas as variáveis de resultado contínuas são avaliadas por meio de um modelo de efeito misto linear que incluirá covariantes de linha de base pré-definidas. O modelo acima incorpora efeitos aleatórios (com uma matriz de covariação não estruturada) para explicar observações correlacionadas no mesmo paciente. O método de Kaplan–Meier é usado para dados de sobrevivência. Os tempos de sobrevivência são determinados do princípio do primeiro tratamento até o evento de interesse. Em um contexto multivariável, o modelo de regressão de Cox é realizado. É esperado que proteinúria, triglicerídeos e duração de proteinúria persistente mostrassem uma distribuição distorcida e depois são transformados em log antes da análise estatística. O declínio da taxa de GFR é avaliado por um modelo de linear

único usando-se pelo menos três valores de GFR, incluindo a linha de base. A correlação entre redução da proteinúria no acompanhamento e declínio de GFR depois da administração de Eculizumab é avaliada usando-se o teste de correlação de classificação de Spearman. Os dados das características de linha de base são apresentados como números e porcentagens, médias e SDs, ou faixas medianas e interquartis (IQRs), como apropriado. As comparações entre os grupos são feitas usando ANOVA de uma via, o teste de Kruskal–Wallis, o teste de qui-quadrado, ou o teste de Cochran–Armitage para tendência, como apropriado. A questão de múltiplas comparações é tratada por meio do ajuste de Bonferroni. Os dados de acompanhamento são expressos como médias e faixas ou IQRs. Normalidade para variáveis contínuas é avaliada por meio da plotagem Q-Q. Todos os valores P são de dois lados.

8. Retirada de Pacientes

[0244] Os pacientes são retirados (1) a seu próprio pedido sem dar razões, (2) no julgamento do investigador, ou (3) se eventos adversos (incluindo enfermidade intercorrente) desenvolvem, que exclua a continuação da medicação de estudo.

[0245] A razão para a retirada é documentada na forma de relato de caso e nos registros médicos do paciente. Sempre que praticável, os pacientes que prematuramente interromperão o tratamento de estudo são mantidos em acompanhamento ativo até a conclusão do período de observação planejado.

9. Descontinuação Prematura do Estudo

[0246] O investigador tem o direito de descontinuar o estudo em qualquer tempo por razões médicas e/ou administrativas razoáveis. As razões para descontinuação são documentadas apropriadamente e informação é publicada de acordo com as exigências locais (por exemplo, para os comitês de ética/autoridades).

10. Evento Adverso

[0247] Um “evento adverso” é qualquer ocorrência médica não desejada em um paciente ou paciente de investigação clínica administrado com um produto farmacêutico e que não necessariamente tem que ter uma relação causal com este tratamento. Um evento adverso (AE) pode, portanto, ser qualquer sinal desfavorável

e não pretendido (incluindo um achado de laboratório anormal, por exemplo), sintoma ou doença temporalmente associada com o uso de um produto medicinal, seja considerado relacionado ou não com o produto medicinal.

[0248] Uma “reação adversa” é qualquer resposta não desejada e não pretendida para o IMP relacionado com qualquer dose administrada. Uma resposta ao produto medicinal é dada quando uma relação causal entre o evento adverso e um dos IMPs é pelo menos uma possibilidade razoável.

[0249] Um “evento adverso sério” é qualquer ocorrência médica indesejada que em qualquer dose:

[0250] resulta em morte, é imediatamente fatal, requer hospitalização com internação ou prolongação de hospitalização existente, resulta em incapacidade/incapacidade persistente ou significativa, é uma má formação congênita/defeito de nascimento ou qualquer outra condição medicamente importante.

[0251] Um evento que não atinge as definições acima é considerada ser “Não Sério”.

[0252] Uma “reação adversa séria inesperada suspeita” (SAE) é uma reação, a natureza ou severidade da qual não é consistente com a informação de produto aplicável.

EXEMPLO 2: “Estudo de Eagle” Resultado Interino

[0253] Um teste de fase II foi conduzido para explorar a eficácia do Eculizumab em pacientes com PNH MPGN comprovada por biópsia e Síndrome nefrótica substancialmente de acordo com o protocolo descrito acima no Exemplo 1.

Dados

[0254] Até 24 de junho de 2015, dez pacientes incluídos tiveram um conjunto completo de dados disponíveis para análise em 12 semanas de acompanhamento (Grupo 1). Oito destes dez pacientes também tiveram um conjunto completo de dados disponíveis para análise em 24 semanas (Grupo 2). As características dos pacientes da linha de base são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Características de Paciente na Linha de Base

Gênero	Homens / Mulheres	6/4
Idade	Anos – média (faixa)	18 (13-33)
Padrão de Histologia	C3GN/IC-MPGN	4/6
C3 Circulante Nef	Y/N	4/6
Mutação de Complemento Identificada	Y/N	2/8
sC3b9	mg/dl – média (IQR)	2420 (1916-3331)
Creatinina sérica	mg/dl	1,18 ± 0,9
Albumina sérica	g/dl	2,29 ± 0,5
GFR	ml/min	69,7 ± 4,3
Proteinúria	g/2-h	7,61 ± 4,3
Terapia de inibição de ACE	Y/N	10/0

[0255] Os dados são média ± SD, se não diferentemente estabelecido.

[0256] Os resultados da análise dos níveis séricos de C5b9 são relatados para ambos os grupos até o último acompanhamento disponível (12 e 24 semanas, respectivamente), junto com dados sobre a variável de eficácia primária (excreção de proteína urinária de 24 horas) e outras variáveis de eficácia chave, incluindo a excreção urinária de albumina sérica em 24 horas, taxa de filtração glomerular medida (GER), depurações fracionárias de albumina e IgG, creatinina sérica, albumina, proteínas totais, níveis totais de LDL e colesterol LDL e triglicerídeos e pressão sanguínea sistólica e diastólica. A depuração de Iohexol no plasma não foi medida em um paciente por causa de histórico de alergia relatado. Em um outro paciente, os dados ainda não estavam disponíveis para análise no momento do presente relatório. Assim os dados sobre GER e parâmetros relacionados com GER, tais como depurações fracionárias de albumina e IgG, foram disponíveis para oito pacientes do Grupo 1 e seis pacientes do Grupo 2.

[0257] Para cada um dos dados variáveis considerados foram relatados na inclusão (linha de base) e em cada ponto de tempo disponível no acompanhamento (expressos como pós-linha de base semanal) como média, desvio padrão (SD), erro padrão da média (SEM), média, faixa interquartil (IQR), mínimo (Min) e máximo (Max).

As comparações de pacientes internos foram entre cada ponto de tempo versus linha de base. O nível de significância de cada comparação é relatado na parte mais baixa de cada tabela. Os níveis que falharam em alcançar a significância nominal estatística ($p \leq 0,05$) não são mostrados.

[0258] Níveis de C5b9 Séricos

[0259] Em todos os pacientes os níveis de C5b9 séricos amplamente excederam o limite superior da faixa normal na inclusão e normalizados por todo o período de observação inteiro. As diminuições do nível sérico excederam uma ordem de magnitude em todos os pacientes e foram altamente significantes em cada ponto de tempo comparados com a linha de base (Tabela 4).

Tabela 4: sC5b9 Sérico (ng/mL)

Grupo 1 (n=10)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	3099,25	2072,40	655,35	2420,20	1915,70 a 3330,00	988,00	8130,00
Semana 1	186,85*	82,46	26,08	176,61	114,00 a 206,60	86,20	348,00
Semana 2	162,65*	60,10	22,72	186,55	104,30 a 220,00	82,40	233,32
Semana 3	236,06*	197,24	74,55	178,00	146,26 a 232,70	86,20	671,64
Semana 4	351,05*	253,16	95,68	328,42	137,03 a 622,38	93,10	748,30
Semana 12	291,45*	95,61	42,76	315,20	262,94 a 364,50	140,00	374,60

Grupo 2 (n=8)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	3273,81	2311,31	817,17	2553,20	1804,53 a 4178,50	988,00	8130,00
Semana 1	186,48*	93,05	32,90	172,50	107,50 a 248,80	86,20	348,00
Semana 2	162,65*	60,10	22,72	186,55	104,30 a 220,00	82,40	233,32
Semana 3	236,06*	197,24	74,55	178,00	146,26 a 232,70	86,20	671,64
Semana 4	351,05*	253,16	95,68	328,42	137,03 a 622,38	93,10	748,30
Semana 12	291,45*	95,61	42,76	315,20	262,94 a 364,50	140,00	374,60
Semana 24	279,17*	92,05	32,54	247,05	214,00 a 348,60	174,08	440,00

* $p < 0,0005$ vs Linha de base

Proteína Urinária e Excreção de Albumina de 24 horas

[0260] A excreção de proteína urinária de 24 horas, variável de eficácia primária do estudo e excreção urinária de albumina diminuíram em todos os pacientes durante o período de acompanhamento, com a exceção de um único paciente que não mostrou mudança apreciável em ambos os parâmetros em cada ponto de tempo considerado quando comparado com a linha de base. A excreção de proteína urinária diminuiu significativamente em cada ponto de tempo em ambos os grupos e a diminuição foi progressiva com o tempo até o último acompanhamento disponível (Tabela 5). A diminuição na excreção urinária de albumina também foi progressiva com o tempo e alcançou a significância nominal na semana 1 em ambos os grupos e na semana 24 no Grupo 2 (Tabela 6). A falha em alcançar a significância nominal na semana 12 em ambos os grupos foi principalmente explicada por uma variabilidade grande de mudanças observadas versus a linha de base.

Tabela 5: Excreção de proteína urinária de 24 h
(gramas)

Grupo 1 (n=10)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	7,61	4,31	1,36	6,03	4,84 a 12,41	3,28	14,82
Semana I	6,55*	4,68	1,48	4,47	3,61 a 11,86	1,68	14,80
Semana 12	4,65*	1,69	0,53	4,83	3,63 a 5,36	2,25	8,02

Grupo 2 (n=8)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	8,50	4,38	1,55	6,13	5,48 a 13,07	3,83	14,82
Semana I	7,24*	5,05	1,78	5,05	3,41 a 12,26	1,68	14,80
Semana 12	4,97*	1,68	0,59	4,88	4,21 a 5,66	2,25	8,02
Semana 24	4,05°	1,92	0,68	3,74	3,27 a 4,72	1,12	7,85

*p=0,02, °p<0,01 vs Linha de base

Tabela 6: 24-h Excreção Urinária de Albumina (mg)

Grupo 1 (n=10)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	3726,63	1950,08	616,67	3133,67	2433,00 a 6069,00	1339,33	6781,00
Semana I	3216,63*	2106,02	665,98	2512,33	1716,67 a 5484,33	904,00	6953,33
Semana 12	2693,68	826,30	275,43	2831,67	2024,33 a 3225,69	1274,33	3853,70

Grupo 2 (n=8)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	4186,75	1895,82	670,27	3382,67	2872,00 a 6180,17	1843,33	6781,00
Semana I	3552,79°	2247,21	794,51	2630,83	1945,67 a 5706,00	904,00	6953,33
Semana 12	2992,06	629,33	237,86	3019,44	2561,33 a 3509,26	1943,33	3853,70
Semana 24	1985,44°	838,67	296,52	2005,50	1612,00 a 2271,83	568,33	3536,50

*p=0,05, ° p=0,02, °° p<0,01 vs. Linha de base

Taxa de Filtração Glomerular

[0261] A GFR aumentou progressivamente em todos os pacientes de ambos os grupos. O aumento já foi evidente na semana 1 após o tratamento em ambos os grupos e alcançaram a significância nominal na semana 24 no Grupo 2. No Grupo 2 o aumento da GFR foi progressivo com o tempo (Tabela 7).

Tabela 7: Taxa de Filtração Glomerular (ml/min/1,73 m²)

Grupo 1 (n=8)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	67,08	36,65	12,96	68,83	30,24 a 93,94	27,29	123,38
Semana I	71,63	37,56	13,28	78,08	32,25 a 101,38	26,90	122,76

Grupo 2 (n=6)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	71,23	38,71	15,80	68,83	30,73 a 105,87	29,74	123,38

base							
Semana I	75,93	38,48	15,71	78,08	32,68 a 112,16	31,81	122,76
Semana 24	82,00*	42,10	17,19	81,86	37,67 a 123,26	33,58	133,74

*p=0,003 vs. Linha de base

Depurações Fracionárias de Albumina e IgG

[0262] As Depurações Fracionárias de Albumina e IgG melhoraram em todos os pacientes de ambos os grupos. A diminuição em ambos os parâmetros foi significativa em ambos os grupos na semana 1 e no Grupo 2 também na semana 24. No Grupo 2 a redução nas depurações fracionárias de albumina e IgG foi progressiva com o tempo (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8: Depuração Fracionária de Albumina

Grupo 1 (n=8)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	418,12	367,74	130,02	317,21	109,72 a 653,54	72,32	1111,69
Semana I	301,42*	259,42	91,72	230,57	87,10 a 500,06	38,94	737,01

Grupo 2 (n=6)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	438,52	409,16	167,04	317,21	85,67 a 727,01	72,32	1111,69
Semana I	308,97*	290,82	118,73	217,87	73,85 a 568,26	38,94	737,01
Semana 24	144,58°	108,31	48,44	117,93	81,33 a 229,62	14,78	279,23

*p=0,02, ° p<0,01 vs. Linha de base

Tabela 9: Depuração Fracionária de IgG

Grupo 1 (n=8)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	153,54	171,99	60,81	79,51	19,32 a 292,42	10,33	435,49
Semana I	94,43*	99,14	35,05	52,54	15,11 a 182,87	3,93	250,46

Grupo 2 (n=6)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	167,79	193,77	79,10	79,51	12,92 a 389,00	10,33	435,49
Semana I	97,70*	110,78	45,22	49,84	10,94 a 221,20	3,93	250,46
Semana 24	23,73°	18,06	7,37	21,12	12,67 a 28,40	3,95	55,09

*p=0,01, ° p<0,05 vs. Linha de base

Creatinina sérica

[0263] Os níveis de creatinina sérica não mudam apreciavelmente por todo o período de estudo inteiro em ambos os grupos (Tabela 10).

Tabela 10: Creatinina sérica (mg/dl)

Grupo 1 (n=10)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	1,18	0,94	0,30	0,68	0,50 a 1,95	0,39	3,18
Semana I	1,13	0,89	0,28	0,73	0,49 a 1,69	0,25	2,84
Semana 2	1,03	0,80	0,25	0,69	0,38 a 1,57	0,27	2,40
Semana 3	1,02	0,74	0,23	0,72	0,37 a 1,71	0,35	2,15
Semana 4	1,07	0,72	0,23	0,69	0,36 a 1,69	0,31	2,10
Semana 8	1,01	0,73	0,23	0,72	0,34 a 1,71	0,30	2,20
Semana 12	1,11	0,81	0,26	0,68	0,41 a 1,88	0,31	2,40

Grupo 2 (n = 8)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	1,35	0,99	0,35	1,14	0,49 a 1,97	0,39	3,18
Semana I	1,31	0,91	0,32	1,21	0,54 a 1,95	0,25	2,84

Semana 2	1,19	0,82	0,29	1,04	0,48 a 1,89	0,27	2,40
Semana 3	1,18	0,75	0,26	1,11	0,46 a 1,91	0,35	2,15
Semana 4	1,27	0,72	0,26	1,04	0,48 a 1,84	0,31	2,10
Semana 8	1,16	0,74	0,26	1,10	0,49 a 1,82	0,30	2,20
Semana 12	1,19	0,82	0,29	0,97	0,55 a 2,05	0,41	2,40
Semana 16	1,22	0,80	0,28	1,07	0,50 a 1,95	0,34	2,40
Semana 20	1,27	0,92	0,33	1,05	0,42 a 2,09	0,36	2,70
Semana 24	1,23	0,87	0,31	1,03	0,46 a 1,98	0,32	2,63

Albumina Sérica e Proteínas Totais

[0264] Os níveis de albumina e proteína total aumentaram em todos os pacientes de ambos os grupos com a exceção de um paciente. O aumento foi progressivo com o tempo opara ambas as variáveis em ambos os grupos. Em ambos os grupos o aumento na albumina sérica e níveis de proteína total alcançaram a significância nominal na semana 8 comparados com a linha de base e o aumento foi persistentemente significativo em todas as visitas subsequentes até o último acompanhamento disponível (Tabelas 11 e 12).

Tabela 11: Albumina Sérica (g/dl)

Grupo 1 (n=10)							
Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	2,29	0,53	0,17	2,36	2,20 a 2,65	1,00	2,83
Semana 1	2,39	0,57	0,18	2,44	2,23 a 2,80	1,00	3,00
Semana 4	2,53	0,37	0,12	2,50	2,30 a 2,80	1,91	3,00
Semana 8	2,78*	0,33	0,10	2,91	2,57 a 3,02	2,20	3,10
Semana 12	2,81*	0,54	0,20	2,90	2,20 a 3,19	2,04	3,60
Grupo 2 (n = 8)							
Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	2,26	0,55	0,19	2,36	2,25 a 2,55	1,00	2,80
Semana 1	2,37	0,65	0,23	2,49	2,17 a 2,84	1,00	3,00
Semana 4	2,50	0,38	0,14	2,50	2,20 a 2,84	1,91	3,00
Semana 8	2,79°	0,36	0,13	2,95	2,50 a 3,06	2,20	3,10
Semana 12	2,81*	0,54	0,20	2,90	2,20 a 3,19	2,04	3,60

Semana 16	3,03°	0,35	0,12	3,15	2,79 a 3,20	2,44	3,50
Semana 20	3,04°	0,39	0,14	3,20	2,73 a 3,31	2,36	3,50
Semana 24	2,75°	0,35	0,12	2,89	2,52 a 2,99	2,07	3,13

*p=0,05, ° p<0,01 vs. Linha de base

Tabela 12: Proteína Sérica (g/dl)

Grupo 1 (n=10)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	4,56	0,77	0,24	4,65	4,40 a 5,20	2,80	5,40
Semana I	4,87	0,76	0,24	4,95	4,60 a 5,20	3,00	5,90
Semana 4	4,90	0,39	0,12	4,95	4,60 a 5,20	4,30	5,40
Semana 8	5,13*	0,41	0,13	5,15	4,90 a 5,20	4,40	5,90
Semana 12	5,23°	0,47	0,15	5,20	4,90 a 5,80	4,50	5,90

Grupo 2 (n = 8)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	4,56	0,80	0,28	4,65	4,45 a 5,05	2,80	5,40
Semana I	4,90	0,86	0,30	5,10	4,75 a 5,30	3,00	5,90
Semana 4	4,84	0,42	0,15	4,75	4,50 a 5,25	4,30	5,40
Semana 8	5,13*	0,47	0,17	5,10	4,85 a 5,40	4,40	5,90
Semana 12	5,28°	0,52	0,18	5,25	4,85 a 5,80	4,50	5,90
Semana 16	5,41*	0,50	0,18	5,50	4,95 a 5,85	4,70	6,00
Semana 20	5,53°	0,55	0,19	5,75	5,00 a 5,95	4,70	6,10
Semana 24	5,24°	0,48	0,17	5,35	5,00 a 5,55	4,30	5,80

*p=0,05, ° p<0,01 vs. Linha de base

Lipídeos Séricos

[0265] O colesterol total e LDL progressivamente diminuiu em ambos os grupos por todo o período inteiro de estudo. A diminuição no nível de colesterol total e LDL alcançou a significância nominal na semana 8 no Grupo 1 e na semana 12 no Grupo 2 comparados com a linha de base. A diminuição foi persistentemente significativa em todas as visitas subsequentes até o último acompanhamento disponível (Tabelas 13 e 14).

Tabela 13: Colesterol total (mg/dl)

Grupo 1 (n=10)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	228,40	29,75	9,41	234,00	198,00 a 241,00	191,00	280,00
Semana I	231,90	55,85	17,66	236,00	190,00 a 246,00	150,00	357,00
Semana 4	217,50	48,39	15,30	214,00	194,00 a 251,00	136,00	310,00
Semana 8	199,70*	40,80	12,90	189,00	165,00 a 239,00	152,00	272,00
Semana 12	204,00°	33,47	10,58	194,50	177,00 a 236,00	160,00	257,00

Grupo 2 (n = 8)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	231,00	32,63	11,54	239,50	197,50 a 251,50	191,00	280,00
Semana I	235,38	60,98	21,56	236,00	201,50 a 250,50	150,00	357,00
Semana 4	214,00	53,00	18,74	211,50	180,50 a 241,00	136,00	310,00
Semana 8	204,00	45,10	15,95	194,50	164,00 a 245,50	152,00	272,00
Semana 12	209,50*	35,50	12,55	214,50	178,00 a 237,00	160,00	257,00
Semana 16	195,38*	42,22	14,93	195,50	159,50 a 228,00	143,00	254,00
Semana 20	191,38*	31,46	11,12	204,00	170,50 a 213,50	131,00	224,00
Semana 24	190,88*	44,68	15,80	187,00	155,00 a 214,50	138,00	276,00

*p<0,01 vs. Linha de base

Tabela 14: colesterol LDL (mg/dl)

Grupo 1 (n=10)

Grupo 2 (n = 8)							
Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	157,75	38,01	13,44	148,50	128,50 a 188,50	112,00	219,00
Semana I	153,25	66,42	23,48	150,00	107,00 a 203,50	54,00	251,00
Semana 4	135,00	50,26	22,48	118,00	114,00 a 142,00	84,00	217,00
Semana 8	130,83	42,21	17,23	121,00	111,00 a 139,00	85,00	208,00
Semana 12	127,00°	41,29	15,61	116,00	95,00 a 162,00	65,00	185,00
Semana 16	114,29**	37,53	14,18	107,00	84,00 a 130,00	70,00	186,00

Semana 20	116,43**	38,50	14,55	120,00	79,00 a 141,00	69,00	183,00
Semana 24	119,00*	52,18	18,45	109,00	79,50 a 148,00	64,00	215,00

*p<0,05, *p=0,01, **p<0,01 vs Linha de base

[0266] Os níveis séricos de HDL tenderam a aumentar em ambos os grupos por todo o período inteiro de observação. O aumento, entretanto, falhou em alcançar o nível nominal em cada ponto de tempo considerado comparado com a linha de base (Tabela 15).

Tabela 15: colesterol HDL (mg/dl)

Grupo 1 (n=10)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	47,50	12,94	4,09	44,00	41,00 a 54,00	24,00	68,00
Semana I	55,20	34,11	10,79	45,00	39,00 a 51,00	32,00	149,00
Semana 4	55,50	21,59	6,83	46,00	42,00 a 67,00	32,00	105,00
Semana 8	55,40	19,51	6,17	51,00	41,00 a 68,00	30,00	99,00
Semana 12	54,50	19,78	6,26	51,00	44,00 a 63,00	27,00	101,00

Grupo 2 (n = 8)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	45,88	12,01	4,24	44,00	41,50 a 53,50	24,00	65,00
Semana I	56,13	38,04	13,45	45,00	39,50 a 49,50	32,00	149,00
Semana 4	54,75	22,76	8,05	46,00	43,00 a 61,50	32,00	105,00
Semana 8	55,38	20,72	7,33	51,00	44,50 a 61,50	30,00	99,00
Semana 12	55,38	21,39	7,56	51,00	46,00 a 60,50	27,00	101,00
Semana 16	54,75	22,00	7,78	51,50	43,00 a 63,50	24,00	98,00
Semana 20	49,63	22,54	7,97	43,50	39,50 a 53,00	25,00	100,00
Semana 24	48,38	12,94	4,57	46,50	39,50 a 56,00	31,00	72,00

[0267] Os níveis séricos de triglicerídeo não mudaram apreciavelmente por todo o período inteiro de observação (Tabela 16).

Tabela 16: Triglicerídeos (mg/dl)

Grupo 1 (n=10)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	136,20	84,57	26,74	103,00	77,00 a 231,00	45,00	283,00
Semana I	122,80	61,61	19,48	107,00	89,00 a 153,00	48,00	265,00
Semana 4	123,70	49,84	15,76	130,00	78,00 a 156,00	54,00	215,00
Semana 8	122,70	44,17	13,97	119,50	102,00 a 147,00	49,00	204,00
Semana 12	121,20	43,96	13,90	112,00	101,00 a 156,00	42,00	195,00

Grupo 2 (n = 8)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	128,38	86,63	30,63	98,50	63,00 a 188,00	45,00	283,00
Semana I	124,75	64,37	22,76	107,00	94,00 a 141,50	48,00	265,00
Semana 4	119,88	55,03	19,45	116,50	74,00 a 154,50	54,00	215,00
Semana 8	125,63	45,71	16,16	119,50	104,00 a 152,50	49,00	204,00
Semana 12	123,63	46,55	16,46	112,00	105,50 a 158,50	42,00	195,00
Semana 16	100,38	37,39	13,22	94,50	78,00 a 123,50	44,00	167,00
Semana 20	109,38	51,22	18,11	114,00	66,00 a 146,00	38,00	185,00
Semana 24	117,13	66,64	23,56	112,50	51,50 a 168,50	51,00	221,00

Pressão sanguínea sistólica e diastólica

[0268] A pressão sanguínea sistólica e diastólica não mudou apreciavelmente em ambos os grupos por todo o período de estudo inteiro (Tabela 17 e 18).

Tabela 17: Pressão Sanguínea Sistólica (mmHg)

Grupo 1 (n=10)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	120,87	13,58	4,29	124,33	112,00 a 131,67	98,00	138,00
Semana I	115,83	13,27	4,20	115,17	108,00 a 126,00	91,67	136,00
Semana 2	120,25	14,35	4,54	124,67	104,33 a 133,33	98,50	134,33
Semana 3	114,63	14,69	4,65	109,33	101,67 a 130,00	98,33	136,67

Semana 4	116,17	17,07	5,40	115,50	105,00 a 131,67	93,00	139,33
Semana 6	113,43	15,37	4,86	115,17	101,00 a 125,00	89,67	136,67
Semana 8	119,97	13,68	4,33	123,17	106,67 a 128,33	98,00	142,33
Semana 10	115,42	13,49	4,77	118,17	108,17 a 120,50	93,00	136,67
Semana 12	119,00	17,98	6,36	115,67	108,00 a 129,83	94,33	150,67

Grupo 2 (n=8)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	122,83	14,65	5,18	128,67	112,17 a 132,50	98,00	138,00
Semana 1	116,71	14,72	5,21	117,17	107,33 a 128,50	91,67	136,00
Semana 2	122,85	14,74	5,21	131,17	110,50 a 133,33	98,50	134,33
Semana 3	117,08	15,46	5,47	118,33	102,17 a 130,33	98,33	136,67
Semana 4	118,67	18,40	6,51	124,17	100,17 a 134,17	93,00	139,33
Semana 6	115,46	16,58	5,86	121,50	100,83 a 126,33	89,67	136,67
Semana 8	120,04	15,25	5,39	123,17	106,17 a 130,67	98,00	142,33
Semana 10	115,42	13,49	4,77	118,17	108,17 a 120,50	93,00	136,67
Semana 12	119,00	17,98	6,36	115,67	108,00 a 129,83	94,33	150,67
Semana 14	118,71	15,46	5,47	122,67	103,50 a 129,50	98,00	140,33
Semana 16	120,46	17,30	6,12	121,17	104,50 a 133,33	99,00	146,67
Semana 18	113,25	13,59	4,81	113,33	105,67 a 124,83	88,33	130,00
Semana 20	116,81	18,51	6,55	115,83	105,50 a 128,50	88,33	146,50
Semana 22	116,00	14,51	5,13	109,67	107,50 a 129,50	96,67	138,00
Semana 24	118,19	21,05	7,96	116,00	103,00 a 138,33	87,67	142,67

Tabela 18: Pressão Sanguínea Diastólica (mmHg)

Grupo 1 (n=10)

Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	74,87	12,77	4,04	75,67	61,33 a 84,33	55,33	92,33
Semana 1	73,70	11,75	3,72	75,17	64,33 a 80,67	54,67	91,67
Semana 2	77,43	13,63	4,31	78,17	65,00 a 90,00	56,00	94,33
Semana 3	70,13	17,53	5,54	70,33	59,00 a 86,33	35,33	91,67
Semana 4	72,53	14,76	4,67	75,50	57,33 a 87,33	55,00	92,00
Semana 6	73,07	13,00	4,11	75,50	65,67 a 80,67	49,33	93,33

Semana 8	75,37	11,42	3,61	74,00	66,67 a 83,33	55,00	95,00
Semana 10	74,29	15,90	5,62	77,17	72,17 a 82,83	38,33	91,67
Semana 12	76,65	14,12	4,99	75,92	64,83 a 83,83	60,67	103,33

Grupo 2 (n=8)							
Visita	Média	SD	SEM	Média	IQR	Min	Max
Linha de base	77,83	11,94	4,22	78,83	68,33 a 87,50	61,00	92,33
Semana 1	75,96	10,95	3,87	77,50	67,50 a 83,50	59,00	91,67
Semana 2	80,58	13,50	4,77	84,17	71,33 a 91,67	56,00	94,33
Semana 3	76,21	12,35	4,37	76,17	66,17 a 87,17	59,00	91,67
Semana 4	76,62	13,57	4,80	79,67	64,50 a 87,83	57,00	92,00
Semana 6	74,79	14,14	5,00	78,83	66,33 a 82,67	49,33	93,33
Semana 8	76,54	12,46	4,40	78,00	69,17 a 84,00	55,00	95,00
Semana 10	74,29	15,90	5,62	77,17	72,17 a 82,83	38,33	91,67
Semana 12	76,65	14,12	4,99	75,92	64,83 a 83,83	60,67	103,33
Semana 14	78,38	10,02	3,54	79,67	75,50 a 86,17	56,67	87,67
Semana 16	74,54	13,79	4,87	76,50	67,67 a 80,50	50,33	96,67
Semana 18	75,88	9,44	3,34	75,33	68,33 a 83,50	63,00	89,67
Semana 20	74,65	12,18	4,30	75,83	66,83 a 79,67	56,00	96,50
Semana 22	75,92	11,21	3,96	75,33	66,33 a 84,33	63,00	92,33
Semana 24	75,90	11,44	4,32	73,00	64,67 a 86,67	60,00	89,33

2. Progressão Para os Pontos Finais

[0269] No momento do presente relatório, dois pacientes alcançaram a remissão parcial (excreção de proteína urinária 24 h <3,5 gramas com pelo menos 50 % de redução comparada com a linha de base). O ponto final foi alcançado na semana 12. Três pacientes adicionais aproximaram do ponto final em seis meses, visto que sua proteinúria em 24 horas diminuiu a menos do que 3,5 gramas, mas a redução foi ainda menor do que 50% comparada com a linha de base.

3. Segurança

[0270] O tratamento foi geralmente bem tolerado. No caso o tratamento teve que ser descontinuado e todos os pacientes completaram as infusões planejadas de acordo com as diretrizes do protocolo de estudo. Um episódio de hemianopsia

temporal transitória que recuperou totalmente em duas horas foi observado durante uma única infusão em um paciente e foi interpretado como a manifestação clínica de um episódio emicrânico. O episódio foi considerado relacionado com o tratamento e requereu a hospitalização do paciente. Um episódio de cefaléia transitória foi relatada em um outro paciente datada das primeiras duas infusões. Ambos os episódios foram considerados como não sérios e espontaneamente se recuperaram totalmente. Durante as administrações de tratamento seguintes a taxa de infusão de fármaco foi mais baixa e o evento não voltou mais a suceder.

4. Debate

[0271] O tratamento normalizou a ativação de complemento em todos os pacientes e foi seguro. A inibição de complemento foi associada com uma melhora significativa e clinicamente relevante de proteinúria, albuminúria, filtração glomerular e função de peneiramento, albumina sérica e dislipidemia (uma quantidade anormal de lipídeos (por exemplo, triglicerídeos, colesterol e/ou fosfolipídeos graxos) no sangue) em nove dos dez pacientes incluídos no estudo. O fato de que o efeito de tratamento foi prolongado com o tempo quanto a todos os parâmetros considerados e que as mudanças observadas alcançaram a significância nominal (a despeito do número relativamente pequeno de pacientes) provê evidência convincente da robustez das descobertas do estudo. Isto é confirmado ainda pela descoberta de que dois pacientes já alcançaram a remissão parcial da síndrome nefrótica em 12 semanas de tratamento e que dois pacientes adicionais foram se aproximando deste ponto final na semana 24. A descoberta de que as mudanças nos níveis de albumina sérica (e proteína total) espelharam as mudanças observadas nos níveis séricos de colesterol total e LDL fortemente sugere que a melhora de dislipidemia foi mediada pela melhora de hipoalbuminemia, que por sua vez foi prolongada pela função de peneiramento renal melhorada e proteinúria.

[0272] Uma descoberta subordinada, porém, intrigante foi que o aumento na GFR já foi evidente na semana um depois da inclusão. Embora a mudança falhasse em alcançar a significância estatística, foi consistentemente observada através de todos os pacientes incluídos. Por outro lado, a despeito do aumento significativo da GFR,

nenhuma mudança significativa nos níveis de creatinina sérica foi observada por todo o período de estudo inteiro. Estas descobertas confirmam que a creatinina sérica é um marcador extremamente insuficiente da função renal e que efeitos clinicamente relevantes podem ser perdidos quando a função renal é monitorada pelos níveis séricos de creatinina (ou fórmulas de estimativa da GFR com base na creatinina), em particular nos estudos de fisiopatologia em um número relativamente pequeno de pacientes.

[0273] Digno de nota, nos nove pacientes responsivos, os níveis séricos de C5b9 na linha de base amplamente excedeu (em duas a cinco vezes) o limite para inclusão (1000 ng/ml), ao passo que os níveis séricos de C5b9 (998 ng/ml) apenas se aproximaram deste limite no único paciente que não demonstrou um benefício apreciável do tratamento. Uma interpretação plausível das descobertas acima é que em pacientes responsivos à terapia de Eculizumab, a proteinúria e outras manifestações da doença foram amplamente sustentadas pela forte ativação de complemento, ao passo que no paciente (aparentemente) não responsivo, eles foram predominantemente explicados pelos mecanismos crônicos (semelhante a renal remanescente). Os dados acima, entretanto, devem ser interpretados com cautela visto que a glomerulonefrite membranoproliferativa primária está associada com a deterioração rápida da função renal com o tempo, em particular quando a doença está associada com síndrome nefrótica persistente. A descoberta de que no paciente “não responsivo”, a GFR e as outras manifestações clínicas da doença não mudaram apreciavelmente por todo o período de observação de 12 meses seria evidência de algum benefício de tratamento.

[0274] De modo geral, as descobertas do estudo provêm evidência convincente de um benefício forte e clinicamente relevante de terapia de Eculizumab em pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa primária, síndrome nefrótica e ativação de complemento. A longo prazo, estes efeitos são esperados diminuir e esperançosamente deter a progressão da doença renal de estágio final e reduzir ou prevenir o risco de complicações da síndrome nefrótica.

EXEMPLO 3: Extensão do “Estudo de Eagle”

[0275] A análise interina do estudo descrito no Exemplo 1 (incluindo os dados e resultados debatidos no Exemplo 2) consistentemente descobriu que o tratamento com Eculizumab normalizou a ativação de complemento em todos os pacientes e foi seguro. A inibição de complemento foi associada com uma melhora significativa e clinicamente relevante de proteinúria, albuminúria, filtração glomerular e função de peneiramento, albumina sérica e dislipidemia em nove dos dez pacientes incluídos no estudo.

[0276] Consequentemente, neste acompanhamento prolongado do estudo descrito no Exemplo 1, os pacientes completando o primeiro período de 1a no de tratamento e o período de recuperação de 3 meses entram em um segundo período de tratamento de 1 ano (tratamento de Eculizumab prolongado), seguido por um segundo Período de recuperação de 3 meses.

1. Objetivos

[0277] O objetivo primário deste estudo de extensão é avaliar se a reintrodução da Terapia de Eculizumab pode reduzir a proteinúria em 24 horas, considerada como uma variável contínua, em 6 meses (semana -24) e 12 meses (semana -48) da Extensão de Eagle quando comparada com os valores de Recuperação.

[0278] O co-objetivo primário é avaliar se retirada acima de 3 meses da Terapia de Eculizumab de 12 meses (Recuperação do Estudo de Eagle: Período de Recuperação 1) e retirada acima de 3 meses do Período de Tratamento com Eculizumab Prolongado de 1 ano (Período de Recuperação 1) a excreção de proteína urinária de 24 horas aumenta na direção da linha de base, níveis de pré-tratamento.

[0279] Os objetivos secundários incluem:

[0280] i. Avaliar se a reintrodução da Terapia de Eculizumab pode mais uma vez alcançar redução persistente, completa (definida como redução da excreção de proteína urinária de 24 horas para $<0,3$ grama para adultos e <4 mg/h/m² para crianças) ou parcial (definida como redução da excreção de proteína urinária de 24 hora para $< 3,5$ gramas com pelo menos 50 % de redução da linha de base para adultos ou <40 mg/h/m² com pelo menos 50 % de redução da linha de base para crianças) remissão da síndrome nefrótica;

[0281] ii. Avaliar o efeito da Terapia de Eculizumab sobre as recaídas de síndrome nefrótica definidas como aumento da excreção de proteína urinária de 24 horas para > 3,5 gramas para adultos ou >40 mg/h/m² para crianças depois de um período de remissão completa ou parcial;

[0282] iii. Avaliar o efeito da Terapia de Eculizumab sobre parâmetros clínicos (peso corporal, pressão sanguínea sistólica e diastólica) e laboratoriais (albumina urinária/razão de creatinina, creatinina sérica, depuração de creatinina, proteínas séricas totais, albumina sérica, níveis de LDL, colesterol HDL e triglicerídeos, hematócritos e concentração de hemoglobina);

[0283] iv. Avaliar o efeito da Terapia de Eculizumab sobre parâmetros de função renal (taxa de Filtração Glomerular (GFR) diretamente medida pela técnica da depuração de Iohexol no plasma e estimada pela creatinina e cistatina C com base nas fórmulas de estimativa, Albumina, IgG, depuração fracionária de sódio, potássio, índice de resistividade renal pela avaliação de ultrassom); selecionado.

[0284] v. Avaliar o efeito da Terapia de Eculizumab sobre marcadores da atividade de complemento (C3, C4, C3a, C5a, Bb e sC5b9);

[0285] vi. Avaliar o perfil de segurança do tratamento com Eculizumab;

[0286] vii. Avaliar o custo/eficácia do tratamento de estudo;

[0287] viii. Avaliar biomarcadores a serem testados no caso de efeito de tratamento significativo sobre a variável de eficácia primária.

2. Pacientes

[0288] Os critérios de exclusão espelham aqueles do Estudo de Eagle (ver o Exemplo 1). Os critérios de inclusão são como segue:

[0289] A. Conclusão do Estudo de Eagle (ver Exemplo 1);

[0290] B. Consentimento informado escrito (pelos pais ou tutores se menor) para o tratamento com Eculizumab prolongado.

Planejamento do Estudo

[0291] Este Estudo de Extensão de Eagle é organizado na Fase de Recuperação de 3 meses (Recuperação 1) depois da conclusão do Estudo de Eagle (ver o Exemplo 1), seguida por um segundo período de Tratamento com Eculizumab Prolongado 1

ano e por uma segunda Fase de recuperação de 3 meses (Recuperação 2). Dez pacientes completando o Estudo de Eagle entraram no presente Estudo de Extensão.

Fase de Recuperação 1

[0292] Depois da conclusão do Estudo de Eagle, os parâmetros avaliados na Visita final do Estudo de Eagle são reavaliados em 1, 2 e 3 meses depois da retirada de eculizumab (Período de Recuperação). GFR, albumina, Ig e depuração fracionária de sódio são avaliadas apenas no final do Período de Recuperação (mês 3). Depois da conclusão do Período de Recuperação, os pacientes receberam a primeira injeção intravenosa de Eculizumab e entraram para um segundo período de tratamento com Eculizumab de 1 ano. Os investigadores, entretanto, terão a possibilidade de antecipar a administração de eculizumab antes da conclusão do Período de Recuperação de 3 meses no caso de eventos concebivelmente relacionados com a retirada de eculizumab que prejudicasse o paciente do estudo. Estes eventos incluiriam um aumento na excreção de proteína urinária de 24 horas para a faixa nefrótica em pacientes que previamente alcançaram remissão completa e/ou um aumento excedendo 50% quando comparados com o nível alcançado no final do período de tratamento de 1 ano. Outras mudanças que indicariam a administração de eculizumab antecipada incluiriam aumento da creatinina sérica (confirmada em pelo menos duas medições consecutivas) excedendo em mais do que 20% os níveis de creatinina sérica observada no final do período de tratamento ou outras mudanças nos componentes da síndrome nefrótica que no julgamento do investigador seriam nocivas para o paciente.

Período de Tratamento com Eculizumab Prolongado 1 ano

[0293] Durante o período de tratamento prolongado de 1 ano, os pacientes são tratados exatamente como descrito para o Estudo de Eagle. As avaliações realizadas no final do Período de Recuperação são repetidas na semana 24 e na semana 48. Durante a fase de indução (4 semanas) os parâmetros de segurança e marcadores de atividade de complemento são medidos semanalmente. Durante a fase de manutenção (44 semanas) os parâmetros de segurança são medidos mensalmente.

Avaliações adicionais são permitidas sempre que julgadas clinicamente apropriadas, em particular por razões de segurança.

[0294] Amostras de plasma, soro e urina adicionais são coletadas, antes da primeira administração de Eculizumab, nas semanas 2, 4, 12, 24, 36 e 48, para as avaliações detalhadas na Tabela 19. As amostras são armazenadas e, com base nas descobertas do estudo, para explorar os mecanismos dos efeitos esperados do Eculizumab sobre as variáveis de eficácia primárias ou secundárias.

Tabela 19: Avaliações de Biomarcador

Propósito	Biomarcador	Matriz	Pontos de Tempo
PD	C3/C4	Soro	Pontos de tempo D-3, Semanas 1, 2, 3, 4, 12, 24, 36, 48 e em 3 meses a seguir da descontinuação de EC
PD	C5	Plasma BP100	“
PD	C5a	Plasma BP100	“
PD	sC5b-9	Plasma BP100	“
PD Exploratório Caminho Alternativo	Ba, Bb	Plasma BP100	Pontos de tempo D-3, Semanas 2, 4, 12, 24, 36, 48 e em 3 meses a seguir da descontinuação de EC
PD Exploratório Local vs. Sistêmico	C5a	Urina/inibidor de protease	“
PD Exploratório Local vs. Sistêmico	C5b-9	Urina/inibidor de protease	“
PD Exploratório Caminho alternativo Local vs. Sistêmico	Ba	Urina/inibidor de protease	“
Normalização	Creatinina urinária	Urina/inibidor de protease	“
PD Exploratório	Marcadores de inflamação/ plaquetas ou ativação endotelial que podem incluir, mas não são limitados às quimiocinas ou citocinas	Urina Sérica/Inibidor de Protease Plasma BP100	“

Propósito	Biomarcador	Matriz	Pontos de Tempo
PD Exploratório	Marcadores de inflamação/lesão renal, que podem incluir, mas não são limitados a quimiocinas, citocinas, molécula de lesão renal 1, osteopontina, cistatina C, albumina, beta-2-microglobulina	Urina/inibidor de protease	“
PD	C3	IHC	D-2, Semana 48
PD	C4d	IHC	“
PD	sC5b-9	IHC	“
PD	IgG	IHC	“
PD Exploratório	Outros marcadores inflamatórios, que podem incluir, mas não são limitados a CD21, C5aR	IHC	“

Fase de Recuperação 2

[0295] Depois da conclusão do Período de Tratamento com Eculizumab Prolongado 1 ano, os parâmetros avaliados na Visita final do Período de Tratamento Prolongado são reavaliados em 1, 2 e 3 meses depois da retirada de eculizumab (Período de Recuperação 2). GFR, albumina, Ig e depuração fracionária de sódio são avaliadas apenas no final do Período de Recuperação (mês 3).

4. Variável de Resultado

[0296] As variáveis de eficácia primária incluem mudança na proteinúria de 24 horas, considerada como uma variável contínua, em 6 meses (semana -24) e 12 meses (semana -48) da Extensão de EAGLE quando comparadas com valores da Recuperação.

[0297] Uma covariável de eficácia primária inclui mudanças na proteinúria de 24 horas, considerada como uma variável contínua, durante o primeiro e segundo Períodos de Recuperação.

[0298] As variáveis de eficácia secundária incluem: (1) remissão completa ou parcial da síndrome nefrótica, (2) normalização (redução a <303 ng/ml) de níveis plasmáticos de sC5b-9, (3) normalização nos níveis plasmáticos de outros componentes do sistema de complemento, incluindo C3, C4, C3a, C5a e Bb, (4) melhora dos parâmetros de função renal/perfusão, incluindo taxa de filtração

glomerular medida e estimada (GFR); albumina, IgG, sódio e depuração fracionária de potássio e índice de resistividade renal; (5) mudanças na albumina sérica, lipídeos e outros parâmetros clínicos e laboratoriais.

[0299] Os resultados de segurança incluem eventos adversos sérios e não sérios, incluindo reações agudas durante a infusão de Eculizumab, episódios infecciosos (incluindo meningoencefalite).

[0300] Os dados de resultado e os custos de tratamento serão usados para as análises de custo/eficácia.

5. Métodos

[0301] Os métodos para o Estudo de Extensão de Eagle espelham aqueles usados no Estudo de Eagle (ver o Exemplo 1).

6. Produto Medicinal Investigacional (IMP)

[0302] O IMP e o protocolo de administração para o Estudo de Extensão de Eagle espelham aqueles usados no Estudo de Eagle (ver o Exemplo 1).

[0303] O regime de dosagem para pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) consiste de uma fase inicial de 4 semanas (900 mg de Eculizumab via uma injeção intravenosa 25 a 45 minutos a cada semana durante as primeiras 4 semanas) seguidos por uma fase de manutenção (1200 mg de Eculizumab administrados via uma injeção intravenosa de 25 a 45 minutos para a quinta semana, seguidos por 1200 mg de Eculizumab administrados via uma injeção intravenosa de 25 a 45 minutos a cada 14 ± 2 dias).

[0304] Em pacientes pediátricos (menores do que 18 anos), o regime de dosagem de Eculizumab consiste de:

Tabela 20: Regime de Dosagem Pediátrica

Peso Corporal do Paciente	Fase inicial	Fase de manutenção
≥ 40 kg	900 mg semanalmente x 4	1200 mg na semana 5; depois 1200 mg a cada 2 semanas
30 - <40 kg	600 mg semanalmente x 2	900 mg na semana 3; depois 900 mg a cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanalmente x 2	600 mg na semana 3; depois 600 mg a cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanalmente x 1	300 mg na semana 2; depois 300 mg a cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanalmente x	300 mg na semana 2; depois 300 mg a cada

Peso Corporal do Paciente	Fase inicial	Fase de manutenção
	1	3 semanas

7. Métodos Estatísticos

[0305] Os métodos estatísticos para o Estudo de Extensão de Eagle espelham aqueles usados no Estudo de Eagle (ver o Exemplo 1).

8. Retirada de Pacientes

[0306] O protocolo de retirada para o Estudo de Extensão de Eagle espelha o protocolo descrito no Estudo de Eagle (ver o Exemplo 1).

9. Descontinuação Prematura do Estudo

[0307] O protocolo de descontinuação prematura para o Estudo de Extensão de Eagle espelha o protocolo descrito no Estudo de Eagle (ver o Exemplo 1).

10. Eventos Adversos

[0308] Os critérios de evento adverso para o Estudo de Extensão de Eagle espelha os critérios descritos no Estudo de Eagle (ver o Exemplo 1).

EXEMPLO 4: Resultados da Extensão do “Estudo de Eagle”

[0309] Um estudo de extensão foi conduzido substancialmente de acordo com o protocolo descrito acima no Exemplo 3.

1. Participantes do Estudo

[0310] Os participantes do estudo foram identificados entre os pacientes aludidos no Registro Italiano de MPGN do Centro de Pesquisa Clínica (CRC) para Doenças Raras “Aldo e Cele Daccò” do IRCCS–Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri of Bergamo, Itália. Sujeitos que tiveram MPGN comprovada por biópsia com depuração de creatinina >20 ml/min por $1,73\text{m}^2$, proteinúria persistentemente excedendo $3,5$ g/24 horas em adultos ou 40 mg/h/ m^2 (ou 2 mg/mg de proteína/razão de creatinina em amostras de urina pontuais) em crianças, os níveis séricos de C3 abaixo do limite inferior da faixa normal e níveis séricos de sC5b9 excedendo 1000 ng/ml (um nível excedendo a média + 10 SD de valores em nossos controles saudáveis) foram incluídos em pelo menos duas medições consecutivas. Pacientes ≥ 75 anos de idade, aqueles com evidência de MPGN secundária, mudanças histológicas renais crônicas muito severas que não foram esperadas ser afetadas pelo

tratamento de estudo, terapia com esteroide ou imunossupressor durante os últimos seis meses ou qualquer condição clínica esperada afetar a conclusão do estudo ou confundir as descobertas do estudo foram excluídos. Os critérios de exclusão incluíram a incapacidade para entender os riscos potencial e benefícios do estudo e incapacidade legal de pacientes ou seus pais ou tutores. Mulheres grávidas ou amamentando ou mulher fértil sem contracepção eficaz não foram incluídas. Os pacientes incluídos receberam uma vacina meningocócica tetravalente conjugada contra sorotipos A, C, Y e W135 e uma vacina monovalente contra o sorotipo B pelo menos duas semanas antes da primeira infusão com Eculizumab.

[0311] De 4 de março de 2014 a 7 de janeiro de 2015 dez pacientes (seis homens e quatro mulheres) foram incluídas de seis centros, como mostrado na Figura 2. Seis pacientes tiveram IC-MPGN e quatro tiveram C3GN. Uma mutação heterozigótica p.D1625H no gene C3 e uma mutação homozigótica p.R78G na CFH foram identificadas em dois pacientes com C3GN, respectivamente. Fatores nefríticos C3 foram observados em seis pacientes: três com IC-MPGN e três com C3GN. A idade na inclusão variou de 13 a 33 anos e cinco pacientes foram menores. As características de linha de base dos pacientes com IC-MPGN e C3GN foram similares, como mostrado na Tabela 21. Nenhum paciente esteve em tratamento imunossupressivo.

Tabela 21: Características de Linha de Base de Pacientes de Estudo Considerados como um Todo (Global) e de Acordo com Diagnóstico Histológico (C3GN ou IC-MPGN).

	Global (n=10)	C3GN (n=4)	IC-MPGN (n=6)
Demografia e características clínicas			
Idade (anos)	20,0 ± 6,9	21,7 ± 8,6	18,8 ± 6,1
Gênero (M/F)	6/4	2/2	4/2
Pesos (Kg)	59,1 ± 14,6	62,3 ± 18,2	56,9 ± 13,1
BMI (Kg/m ²)	21,5 ± 3,3	23,3 ± 3,1	20,3 ± 3,0
Pressão Sanguínea Sistólica (mmHg)	120,8 ± 13,6	127,9 ± 11,2	116,1 ± 13,7
Pressão Sanguínea Diastólica	74,8 ± 12,8	83,9 ± 9,8	68,8 ± 11,3

	Global (n=10)	C3GN (n=4)	IC-MPGN (n=6)
(mmHg)			
Taxa de Pulso (bpm)	71,4 ± 10,7	71,8 ± 11,4	71,2 ± 11,3
Parâmetros laboratoriais			
Sc5b9 (ng/ml)	2420 [1915 a 3330]	3069 [2534 a 5731]	2107 [1693 a 2542]
Colesterol total (mg/dL)	228,4 ± 29,7	236,3 ± 34,2	223,2 ± 28,4
Colesterol HDL (mg/dL)	47,5 ± 12,9	50,0 ± 11,5	45,8 ± 14,6
Colesterol LDL (mg/dL)	148,6 ± 38,7	145,0 ± 50,6	151,0 ± 33,8
Triglicerídeos (mg/dL)	103,0 [77,0 a 231,0]	160,5 [67,5 a 233,5]	103,0 [77,0 a 145,0]
Glicose Sanguínea (mg/dL)	88,3 ± 10,8	88,8 ± 4,8	88,0 ± 14,0
Hemoglobina (g/dL)	11,3 ± 1,7	10,4 ± 0,6	11,8 ± 1,9
Cálcio Sérico (mg/dL)	8,3 ± 0,4	8,1 ± 0,4	8,5 ± 0,3
Fosfato Sérico (mg/dL)	5,5 ± 0,7	5,2 ± 0,7	5,6 ± 0,7
Potássio Sérico (mEq/dL)	4,7 ± 0,7	4,8 ± 1,1	4,7 ± 0,5
Creatinina Sérica (mg/dL)	0,75 [0,44 a 1,76]	1,38 [0,75 a 2,41]	0,47 [0,41 a 1,60]
Albumina Sérica (g/dL)	2,4 ± 0,5	2,1 ± 0,7	2,6 ± 0,3
Proteínas Séricas (g/dL)	4,6 ± 0,8	4,2 ± 1,0	4,9 ± 0,5
Parâmetros de Função Renal			
GFR Medidas (mL/min/1,73m ²)*	78,0 [30,7 a 91,5]	44,8 [29,0 a 70,4]	91,5 [78,0 a 105,9]
GFR Estimada (mL/min/1,73m ²)°	139,0 [35,2 a 263,9]	68,7 [31,4 a 142,4]	219,9 [57,5 a 279,9]
Creatinina Urinária (mg/24h)	1130,7 [903 a 1644]	1197,1 [769 a 1962]	1130,7 [1040 a 1645]
Proteína Urinária (g/24h)	6,1 [4,8 a 11,6]	9,9 [4,7 a 14,3]	5,5 [4,8 a 6,2]
Albumina urinária (µg/min)	3199 [2302 a 5660]	4625 [2218 a 6408]	2854 [2302 a 3334]
Sódio urinário (mEq/24h)	107,4 [92,5 a 171,5]	107,4 [94,4 a 217,6]	125,6 [67,6 a 171,5]
Depuração Fracionária de Albumina	237,7 [116,5 a 580,1]	653,5 [356,9 a 919,3]	116,5 [85,7 a 237,7]
Depuração Fracionária de IgG	42,3 [22,6 a 195,8]	292,4 [110,8 a 412,2]	22,6 [12,9 a 42,3]
- Agentes anti-hipertensivos			
- Diuréticos	9 (90%)	4 (100%)	5 (83%)
- Bloqueadores do canal de cálcio	6 (60%)	3 (75%)	3 (50%)
- Beta bloqueadores	3 (30%)	1 (25%)	2 (33%)
- Inibidores de ACE ou ARBs	10 (100%)	4 (100%)	6 (100%)
- Agentes que Diminuem Lipídeo:			
- Qualquer um	7 (70%)	3 (75%)	4 (67%)

	Global (n=10)	C3GN (n=4)	IC-MPGN (n=6)
- Estatinas	7 (70%)	3 (75%)	4 (67%)
- Ácido Graxo Omega-3	1 (10%)	1 (25%)	0
- Ezetimibe	1 (10%)	0	1 (17%)

[0312] Pela técnica de depuração de iohexol no plasma; ° pela equação de CKD-EPI. Os dados são média ± SD, média [IQR] ou contagens.

2. Planejamento de Estudo

[0313] Este estudo piloto, de fase-2, ramo único, prospectivo, aberto, longitudinal foi organizado em dois períodos de tratamento de 48 semanas com eculizumab divididos por um período de retirada de 12 semanas no contexto de um planejamento OFF-ON-OFF-ON (ver, por exemplo, van der Lee JH, et al., J. Clin. Epidemiol. 2008; 61: 324-30 e Gupta S, et al., J. Clin. Epidemiol. 2011; 64: 1085-94). Uma biópsia renal opcional, voluntárias foi proposta na inclusão e final de estudo para pacientes que, no julgamento do investigador, não teve contraindicações no procedimento. Todas as medições clínicas e de laboratório da linha de base foram centralizadas na CRC. Três coletas de urina de 24 horas consecutivas foram submetidas à medição da excreção de proteína, albumina, sódio, ureia e fosfato. A média das três medições foi registrada. Os níveis plasmáticos de sC5b-9, séricos de C3 e C4 e parâmetros laboratoriais de rotina foram medidos na manhã depois de um jejum noturno de iohexol. A taxa de filtração glomerular (GFR) foi diretamente medida pela técnica de depuração de iohexol no plasma (ver, por exemplo, Gaspari F, et al., J. Am. Soc. Nephrol. 1995; 6: 257-63) e estimada com a equação de Doença Renal Crônica-Epidemiologia (CKD-Epi) com base na creatinina sérica. As depurações fracionárias de IgG e albumina foram calculadas pelas fórmulas padrão. Depois os pacientes foram transferidos para a Unidade de Nefrologia do Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Ospedale Papa Giovanni XXIII de Bergamo onde eles receberam a primeira injeção intravenosa de eculizumab. Adultos e pacientes menores que pesaram 40 kg ou mais receberam 900 mg de eculizumab a cada semana durante quatro semanas (Período de indução), 1200 mg na semana 5 e depois 1200 mg a cada 14±2 dias (Período de manutenção)

até a conclusão de 48 semanas de tratamento. O regime de dosagem do fármaco em crianças que pesaram de cinco a menos do que 40 kg é mostrado na Tabela 2. Um segundo curso de tratamento de 48 semanas idêntico foi iniciado depois de 12 semanas da retirada de eculizumab (“período de retirada”).

[0314] Os parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados na linha de base foram centralmente reavaliados nas semanas 1, 24 e 48 do primeiro período de tratamento, 12 semanas depois da retirada do tratamento e nas semanas 24 e 48 do segundo período de tratamento. Os mesmos parâmetros, com a exceção das depurações fracionárias de GFR e albumina e IgG, foram avaliadas em cada centro de referência na semana 12 e 36 de ambos os períodos de tratamento. Os níveis plasmáticos de sC5b-9 e séricos de C3 e C4 foram centralmente avaliados em cada visita de estudo. As biópsias renais foram realizadas e avaliadas. Nenhuma mudança sistemática na dieta ou medicações concomitantes foi permitida durante o estudo.

3. Estimativa do Tamanho de Amostra e Análise Estatística

[0315] Este foi um estudo piloto, exploratório em uma doença muito rara e o tamanho da amostra foi calculado com base no número de pacientes potencialmente disponíveis durante um período de recrutamento pré-definido de aproximadamente um ano. As variáveis de resultado contínuo foram avaliadas com o teste t emparelhado, teste de sinais de Wilcoxon, Medidas Repetidas de ANOVA ou modelos lineares de efeito misto que incluíram covariantes de linha de base pré-definidas, como apropriado. O teste de McNemar ou teste do qui-quadrado ou teste Exato de Fisher foram usados para as variáveis categóricas. As características de linha de base foram apresentadas como números e porcentagens, médias e SDs ou médias e faixas interquartil (IQRs). A questão de múltiplas comparações foi tratada por meio do ajuste de Bonferroni. A normalidade para variáveis contínuas foi avaliada por meio da plotagem Q-Q e teste de Shapiro-Wilk. Todos os valores p foram de dois lados.

4. Segurança

[0316] Todos os pacientes completaram as infusões planejadas. Os pacientes que progrediram para ESRD interromperam o eculizumab na primeira sessão de diálise. No geral, houve reações agudas durante oito das 69 infusões de eculizumab (11,6%).

Em todos os casos, os sintomas se recuperaram espontaneamente e sem sequelas. Dor no peito aguda e náuseas resultaram em um paciente durante a primeira infusão. O paciente não requereu hospitalização e o evento foi considerado como não sério. Cefaléia com visão embaçada e hemianopsia temporal transitória resultaram no mesmo paciente na semana 20 do primeiro período de tratamento. O paciente foi hospitalizado por um dia e o evento foi categorizado como sério. Cinco outros episódios de dor de cabeça, um com visão embaçada e um caso de hipotensão foram observados durante a infusão de eculizumab. Todos os eventos foram não sérios. Durante o período de retirada um paciente foi hospitalizado por causa de uma pneumonia pneumocócica associada com a piora transitória da função renal. O evento foi considerado ser sério e relacionado com o tratamento. Ele se recuperou totalmente com terapia antimicrobiana.

[0317] Durante a retirada, a proteinúria aumentada em todos os pacientes. De acordo com as diretrizes de protocolo pré-definidas o tratamento com eculizumab foi antecipado em três pacientes por causa da piora da função renal.

5. Consequências/Resultados

[0318] As consequências de eficácia primária foi a excreção de proteína urinária de 24 horas em 24 e 48 semanas do primeiro período de tratamento. Os níveis plasmáticos sC5b-9 foram medidos para monitorar a atividade do caminho de complemento terminal. As depurações fracionárias de GFR e albumina e IgG e a progressão para a remissão completa (proteinúria em 24 horas <0,3 gramas) ou parcial (proteinúria em 24 horas <3,5 gramas com >50 % de redução da linha de base) da síndrome nefrótica foram entre as características secundárias.

[0319] A Figura 7 apresenta as mudanças nos parâmetros clínicos e laboratoriais durante os dois períodos de tratamento com eculizumab (semana 0a a semana 48a e semana 0b a semana 48b) e o período de retirada (semana 48a a semana 0b), quando comparadas com a linha de base. Os resultados das análises dos níveis séricos de C5b9 também são relatados na Tabela 22 e Figura 3A, junto com os dados sobre a variável de eficácia primária, excreção de proteína urinária de 24 horas (ver Tabelas 23 a 25 e Figura 3B) e outras variáveis de eficácia chave, incluindo Excreção Urinária

de Albumina de 24 horas sérica (Tabelas 26 e 27 e Figura 4A), taxa de filtração glomerular (GFR) medida (Tabelas 28 e 29 e Figura 4B), depurações fracionárias de albumina e IgG (Tabelas 30 e 31), creatinina sérica (Tabela 32), albumina (Tabela 33), proteínas totais (Tabela 34), colesterol total, LDL e IIDL (Tabelas 35 a 37), níveis de triglicerídeo (Tabela 38) e pressão sanguínea sistólicas e diastólicas (Tabelas 39 e 40).

[0320] Os níveis séricos de C5b9, excreção de proteína urinária de 24 horas, Excreção Urinária de Albumina de 24 horas sérica e taxa de filtração glomerular medida para um “não respondedor” evidente são mostrados nas Figuras 5A, 5B, 6A e 6B, respectivamente. A histologia para o “não respondedor” é mostrada nas Figuras 8A-8D.

[0321] A Figura 9 representa as taxas de filtração glomerular estimada (eGFR) e medida (mGFR) durante o curso de tratamento (1 ano), recuperação (3 meses) e a fase de extensão (1 ano) para pacientes tratados com eculizumab.

Tabela 22: sC5b9 sérica (ng/mL)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	3099,4	2072,6	655,4	2420,2	1915,7 a 3330,6	987,9	8130,5
V02	1 Semana	10	186,9	82,4	26,0	176,7**	114,4 a 206,6	86,2	347,9
V09	12 Semanas	10	423,5	347,7	110,0	345,2**	264,4 a 395,6	139,9	1387,0
V15	24 Semanas	10	304,3	102,4	32,4	289,4**	224,9 a 377,5	174,1	474,7
V21	36 Semanas	10	268,5	165,1	52,2	206,2**	132,3 a 418,3	108,9	527,5
V27	48 Semanas - R	10	213,9	106,1	33,5	188,1**	147,0 a 262,3	106,2	469,9
V31	R - Linha de base 2Y	9	2423,0	1628,0	542,7	1938,4 ^{°°}	1722,8 a 2423,5	1034,4	6441,4
V35	2 Semanas	9	233,5	122,9	41,0	217,2**	130,8 a 318,2	103,4	415,4
V39	12 Semanas	9	415,7	638,3	212,8	221,4**	161,5 a 237,5	135,4	2110,5
V45	24 Semanas	10	188,8	114,9	36,3	141,9**	118,8 a 251,8	88,9	454,3

[0322] T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 23: Excreção de proteína urinária em 24 h (gramas), Pacientes Individuais

Paciente No, Diagnóstico, NeF*	0a	1a	12a	24a	36a	48a	0b	12b	24b	36b	48b
A, IC-MPGN, Pos	3,83	2,96	4,78	4,06	2,23	3,09	5,83	4,22	3,40	3,77	3,81
B, C3GN, Pos	14,82	14,80	5,36	4,40	5,42	5,38	8,57	7,80	6,44	7,39	8,86
C, IC-MPGN, Neg	6,19	3,85	4,90	3,43	3,25	5,58	13,65	5,46	8,23	9,93	16,24
D, IC-MPGN, Pos	4,95	1,68	2,25	1,12	1,21	0,92	3,98	2,38	2,07	0,62	1,80
E, C3GN, Pos	13,72	11,86	8,02	7,85	5,64	8,54	9,49	6,83	13,41	-	-
F, IC-MPGN, Pos	12,41	12,66	5,96	5,04	5,51	8,03	8,22	7,88	8,10	6,43	8,43
G, IC-MPGN, Neg	6,00	4,93	3,63	3,17	5,05	5,75	10,67	7,24	7,25	6,89	7,79
H, C3GN, Neg	6,06	5,17	4,87	3,36	3,10	3,94	4,04	2,05	1,85	2,18	1,32
I, C3GN, Pos	3,28	4,00	4,29	4,35	3,53	4,73	5,42	5,75	5,51	10,13	8,14
J, IC-MPGN, Neg	4,84	3,61	2,41	2,77	3,34	2,13	4,26	1,89	5,67	5,61	2,12
Média ± SD	7,61 ± 4,31	6,55 ± 4,68	4,65 ± 1,69	3,95 ± 1,74	3,83 ± 1,52	4,81 ± 2,41	7,41 ± 3,26	5,15 ± 2,38	6,19 ± 3,42	5,88 ± 3,24	6,50 ± 4,80
P (t-student)	-	0,0464*	0,0223*	0,0051**	0,0003**	0,0256*	0,4579	0,1602	0,5280	0,8615	0,8040
Média [IQR]	6,03 [4,9;10,9]	4,47 [3,6;11,9]	4,83 [3,8;5,3]	3,74 [3,2; 4,4]	3,44 [3,1; 5,3]	5,06 [3,3; 5,7]	7,02 [4,6; 9,3]	5,60 [2,8; 7,1]	6,06 [3,9; 7,9]	6,43 [3,8; 7,4]	7,79 [2,1; 8,4]
P (teste de sinais)	-	0,0488*	0,0371*	0,0098**	0,0039**	0,0371*	0,5566	0,1934	0,5566	0,8203	0,7344

[0323] Semanas

[0324] Nef=Fator Nefrítico. Pos=positivo; Neg= negativo

Tabela 24: 24-h Excreção de proteína urinária (gramas)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	7,61	4,31	1,36	6,03	4,84 a 12,41	3,28	14,82
V02	1 Semana	10	6,55*	4,68	1,48	4,47	3,61 a 11,86	1,68	14,80
V09	12 Semanas	10	4,65*	1,69	0,53	4,83	3,63 a 5,36	2,25	8,02
V15	24 Semanas	10	3,95**	1,74	0,55	3,74	3,17 a 4,40	1,12	7,85
V21	36 Semanas	10	3,83**	1,52	0,48	3,44	3,10 a 5,42	1,21	5,64
V27	48 Semanas - R	10	4,81*	2,41	0,76	5,06	3,09 a 5,75	0,92	8,54
V31	R - Linha de base 2Y	10	7,41 ^{°°}	3,26	1,03	7,02	4,26 a 9,49	3,98	13,65
V35	2 Semanas	10	5,51	3,12	0,99	6,03	2,43 a 6,93	1,61	12,08
V39	12 Semanas	10	5,15*	2,38	0,75	5,60	2,38 a 7,24	1,89	7,88
V45	24 Semanas	10	6,19	3,42	1,08	6,06	3,40 a 8,10	1,85	13,41

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 25: Excreção de proteína urinária em 24 h (gramas)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	7,52	4,07	1,29	6,12	4,84 a 11,63	3,30	14,55
V02	1 Semana	10	6,59	4,77	1,51	4,51	3,43 a 11,41	1,98	16,08
V09	12 Semanas	10	4,54*	1,78	0,56	4,52	2,96 a 5,36	2,27	8,02
V15	24 Semanas	10	3,77**	1,79	0,56	3,66	2,73 a 4,40	1,01	7,85
V21	36 Semanas	10	3,87**	1,52	0,48	3,72	3,36 a 5,40	1,00	5,64
V27	48 Semanas - R	10	4,93*	2,48	0,79	4,93	3,16 a 6,06	1,18	9,03
V31	R - Linha de base 2Y	10	7,48 [°]	3,33	1,05	6,71	4,31 a 9,49	4,02	13,82
V35	2 Semanas	10	5,70	3,14	0,99	6,15	2,54 a 6,93	1,58	12,08
V39	12 Semanas	10	5,03*	2,41	0,76	5,89	2,38 a 6,83	1,89	7,88
V45	24 Semanas	10	6,31	3,60	1,14	6,80	3,12 a 8,03	1,34	13,29

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 26: Excreção Urinária de Albumina em 24 h (mg)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR		Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	3726,6	1950,1	616,7	3133,7	2433,0 6069,0	a	1339,3	6781,0
V02	1 Semana	10	3216,6	2106,0	666,0	2512,3*	1716,7 5494,3	a	904,0	6953,3
V09	12 Semanas	9	2851,4	1046,6	348,9	2831,7	2024,3 3509,3	a	1274,3	4645,0
V15	24 Semanas	10	1952,2	749,4	237,0	1996,2**	1611,7 2115,3	a	568,3	3536,5
V21	36 Semanas	8	1833,0	779,7	275,7	1820,8*	1401,0 2349,6	a	499,5	3021,5
V27	48 Semanas - R	10	2490,1	1202,3	380,2	2683,0*	1575,3 3461,3	a	469,0	4117,7
V31	R - Linha de base 2Y	8	3429,3	1731,9	612,3	3218,0°	1833,8 4520,5	a	1700,0	6589,7
V35	2 Semanas	8	2699,8	1668,2	589,8	2501,8	1371,8 3814,8	a	630,6	5591,0
V39	12 Semanas	7	2068,0	1031,8	390,0	1972,0*	915,5 a 2843,8	899,7	3592,7	
V45	24 Semanas	9	3011,3	1481,7	493,9	3266,7*	1707,3 3705,0	a	819,3	5594,3

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 27: Excreção Urinária de Albumina em 24 h (mg)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR		Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	3623,7	1877,7	593,8	3199,0	2302,0 5660,0	a	1238,0	6765,0
V02	1 Semana	10	3279,5	2135,8	675,4	2609,0	1710,0 5005,0	a	1086,0	7505,0
V09	12 Semanas	9	2968,8	1180,4	393,5	2961,0	1993,0 3770,8	a	1127,0	4645,0
V15	24 Semanas	10	1861,0	753,9	238,4	1919,5**	1386,0 2020,0	a	622,0	3536,5
V21	36 Semanas	8	1855,1	780,1	275,8	1920,5*	1406,5	a	499,5	3021,5

V27	48 Semanas - R	10	2553,9	1223,5	386,9	2684,5*	2332,7 1707,0 3773,0	a	592,0	4129,0
V31	R - Linha de base 2Y	8	3357,1	1739,4	615,0	2838,5°	1890,5 4491,0	a	1745,0	6672,0
V35	2 Semanas	8	2833,6	1704,5	602,6	2730,0	1411,5 4087,9	a	618,8	5591,0
V39	12 Semanas	7	2002,4	1065,3	402,6	1512,8*	915,5 a 3081,0		906,0	3213,0
V45	24 Semanas	9	3066,6	1477,9	492,6	3391,0	1903,0 3969,0	a	778,0	5440,0

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 28: Taxa de Filtração Glomerular (ml/min/1,73 m)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	9	62,7	30,1	10,0	65,3	34,8 a 79,8	23,8	119,1
V02	1 Semana	9	68,0	30,4	10,1	78,0	36,5 a 89,5	23,3	108,3
V15	24 Semanas	9	76,0*	37,8	12,6	74,5	42,2 a 97,6	22,0	133,7
V27	48 Semanas - R	9	79,9	47,8	15,9	82,4	29,5 a 109,8	21,1	150,9
V31	R - Linha de base 2Y	8	70,5°	38,2	13,5	71,3	38,8 a 104,8	17,6	116,9
V45	24 Semanas	8	68,1	44,4	15,7	69,6	25,9 a 98,1	17,1	140,5

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 29: Taxa de Filtração Glomerular (ml/min/1,73 m²) norm

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	9	69,7	35,2	11,7	78,0	30,7 a 91,5	27,3	123,4
V02	1 Semana	9	76,5	38,2	12,7	83,1	32,7 a 112,2	26,9	122,8
V15	24 Semanas	9	83,3*	43,9	14,6	90,1	37,7 a 123,3	25,3	137,9
V27	48 Semanas - R	9	87,4	55,1	18,4	80,1	29,2 a 137,7	24,2	164,4
V31	R - Linha de	8	75,8°	42,7	15,1	75,8	38,5 a 110,2	20,1	137,5

	base 2Y								
V45	24 Semanas	8	71,2	48,6	17,2	69,9	24,4 a 102,9	19,7	155,8
T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada									

Tabela 30: Depuração Fracionária de Albumina

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	9	384,6	358,4	119,5	237,7	116,5 a 580,1	72,3	1111,7
V02	1 Semana	9	276,4	254,0	84,7	125,7**	75,8 a 431,9	38,9	737,0
V15	24 Semanas	9	116,4	87,2	29,1	84,5**	60,3 a 139,9	14,8	279,2
V27	48 Semanas - R	8	183,9	176,0	62,2	170,7*	25,4 a 264,1	18,3	532,5
V31	R - Linha de base 2Y	7	309,3	295,7	111,8	243,3°	92,6 a 435,8	62,2	901,7
V45	24 Semanas	7	328,0	272,7	103,1	252,3	60,7 a 448,5	59,0	851,4
T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada									

Tabela 31: Depuração Fracionária de IgG

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	9	139,0	166,7	55,6	42,3	22,6 a 195,8	10,3	435,5
V02	1 Semana	9	85,4	96,6	32,2	24,7**	13,4 a 144,5	3,9	250,5
V15	24 Semanas	9	31,7	36,7	12,2	14,6**	12,7 a 28,4	4,0	120,6
V27	48 Semanas - R	8	51,1	64,6	22,9	32,0	4,9 a 68,1	3,0	196,0
V31	R - Linha de base 2Y	7	111,0	150,7	57,0	50,3°	16,9 a 148,5	8,7	433,0
V45	24 Semanas	7	131,4	198,5	75,0	59,1	12,4 a 137,7	7,0	570,6
T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada									

Tabela 32: Creatinina sérica (mg/dl)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	1,21	0,97	0,31	0,75	0,44 a 1,76	0,36	3,05
V02	1 Semana	10	1,13	0,89	0,28	0,73	0,44 a 1,69	0,25	2,84
V09	12 Semanas	10	1,06	0,81	0,26	0,68	0,41 a 1,88	0,31	2,40
V15	24 Semanas	10	1,07	0,84	0,26	0,69	0,43 a 1,88	0,32	2,63
V21	36 Semanas	10	1,12	1,02	0,32	0,61	0,38 a 1,99	0,31	3,20
V27	48 Semanas - R	10	1,21	1,09	0,34	0,68	0,44 a 1,95	0,38	3,72
V31	R - Linha de base 2Y	10	1,68	1,79	0,57	0,92	0,53 a 2,11	0,38	5,90
V35	2 Semanas	10	1,35	1,20	0,38	0,75	0,48 a 2,10	0,39	4,00
V39	12 Semanas	10	1,45	1,20	0,38	1,20	0,43 a 2,03	0,38	4,10
V45	24 Semanas	10	1,54	1,66	0,53	0,79	0,50 a 2,22	0,37	5,75

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 33: Albumina sérica (g/dl)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	2,29	0,53	0,17	2,36	2,20 a 2,65	1,00	2,83
V02	1 Semana	10	2,39	0,57	0,18	2,44	2,23 a 2,80	1,00	3,00
V09	12 Semanas	9	2,85**	0,51	0,17	2,90	2,58 a 3,19	2,04	3,60
V15	24 Semanas	10	2,72**	0,32	0,10	2,79	2,54 a 2,95	2,07	3,13
V21	36 Semanas	10	2,83*	0,47	0,15	2,71	2,47 a 3,30	2,15	3,50
V27	48 Semanas - R	10	2,61	0,49	0,15	2,70	2,26 a 3,05	1,70	3,20
V31	R - Linha de base 2Y	10	2,48	0,63	0,20	2,38	1,91 a 3,00	1,77	3,70
V35	2 Semanas	10	2,70*	0,60	0,19	2,52	2,19 a 3,10	2,05	3,66
V39	12 Semanas	10	2,71*	0,61	0,19	2,78	2,23 a 3,11	1,68	3,60
V45	24 Semanas	10	2,53	0,62	0,20	2,35	1,99 a 2,90	1,94	3,72

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 34: Proteína sérica (g/dl)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	4,56	0,77	0,24	4,65	4,40 a 5,20	2,80	5,40
V02	1 Semana	10	4,87	0,76	0,24	4,95	4,60 a 5,20	3,00	5,90
V09	12 Semanas	10	5,33**	0,54	0,17	5,25	4,90 a 5,80	4,50	6,10
V15	24 Semanas	10	5,18**	0,44	0,14	5,15	4,90 a 5,50	4,30	5,80
V21	36 Semanas	10	5,22*	0,63	0,20	5,30	4,70 a 5,70	4,30	6,10
V27	48 Semanas - R	10	4,91	0,62	0,20	5,05	4,40 a 5,30	3,80	5,90
V31	R - Linha de base 2Y	10	4,64	0,86	0,27	4,45	4,00 a 5,40	3,60	6,10
V35	2 Semanas	10	5,22**	0,85	0,27	5,20	4,40 a 5,90	3,90	6,30
V39	12 Semanas	10	5,13*	0,67	0,21	5,25	4,30 a 5,70	4,30	6,10
V45	24 Semanas	10	4,90	0,88	0,28	4,70	4,10 a 5,70	4,00	6,50

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 35: Colesterol total (mg/dl)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	228,4	29,7	9,4	234,0	198,0 a 241,0	191,0	280,0
V02	1 Semana	10	231,9	55,9	17,7	236,0	190,0 a 246,0	150,0	357,0
V09	12 Semanas	10	204,0**	33,5	10,6	194,5	177,0 a 236,0	160,0	257,0
V15	24 Semanas	10	184,0**	43,0	13,6	179,0	150,0 a 207,0	137,0	276,0
V21	36 Semanas	10	183,4**	26,9	8,5	179,5	164,0 a 215,0	138,0	216,0
V27	48 Semanas - R	10	215,1	83,3	26,3	184,0	164,0 a 245,0	144,0	429,0
V31	R - Linha de base 2Y	10	241,7	51,2	16,2	229,5	211,0 a 285,0	170,0	327,0
V35	2 Semanas	10	259,3	95,5	30,2	241,5	195,0 a 301,0	154,0	490,0
V39	12 Semanas	10	238,2	59,3	18,8	237,0	191,0 a 275,0	146,0	326,0
V45	24 Semanas	10	221,2	62,5	19,8	217,5	176,0 a 261,0	125,0	341,0

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 36: Colesterol HDL (mg/dl)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	47,5	12,9	4,1	44,0	41,0 a 54,0	24,0	68,0
V02	1 Semana	10	55,2	34,1	10,8	45,0	39,0 a 51,0	32,0	149,0
V09	12 Semanas	10	54,5	19,8	6,3	51,0	44,0 a 63,0	27,0	101,0
V15	24 Semanas	10	49,0	12,9	4,1	46,5	39,0 a 59,0	31,0	72,0
V21	36 Semanas	10	53,3	22,8	7,2	49,5	42,0 a 63,0	26,0	109,0
V27	48 Semanas - R	10	48,4	15,7	4,9	49,0	35,0 a 52,0	28,0	76,0
V31	R - Linha de base 2Y	10	48,3	19,1	6,0	48,0	29,0 a 62,0	25,0	84,0
V35	2 Semanas	10	53,3	24,4	7,7	51,5	37,8 a 62,0	17,0	109,0
V39	12 Semanas	10	51,1	24,3	7,7	49,0	32,8 a 59,0	23,0	106,0
V45	24 Semanas	10	42,8	16,1	5,1	39,5	30,0 a 53,0	22,0	78,0

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 37: Colesterol LDL (mg/dl)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	148,6	38,7	12,2	132,5	113,0 a 179,0	111,0	219,0
V02	1 Semana	10	148,0	60,5	19,1	136,0	105,0 a 193,0	54,0	251,0
V09	12 Semanas	9	121,1*	38,1	12,7	116,0	95,0 a 150,0	65,0	185,0
V15	24 Semanas	10	111,9**	49,7	15,7	101,5	66,0 a 125,0	59,0	215,0
V21	36 Semanas	7	102,4*	31,1	11,8	112,0	72,0 a 134,0	59,0	135,0
V27	48 Semanas - R	10	135,6	76,4	24,1	113,5	86,0 a 160,0	64,0	324,0
V31	R - Linha de base 2Y	9	146,7	47,6	15,9	164,0	112,0 a 175,0	64,0	216,0
V35	2 Semanas	9	155,2	62,5	20,8	133,0	112,0 a 177,0	88,0	280,0
V39	12 Semanas	9	151,3	59,0	19,6	128,0	106,0 a 189,0	77,8	251,0
V45	24 Semanas	10	140,7	51,8	16,4	142,0	91,0 a 174,0	79,0	218,0

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 38: Triglicerídeos (mg/dl)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	136,2	84,6	26,7	103,0	77,0 a 231,0	45,0	283,0
V02	1 Semana	10	122,8	61,6	19,5	107,0	89,0 a 153,0	48,0	265,0
V09	12 Semanas	10	121,2	44,0	13,9	112,0	101,0 a 156,0	42,0	195,0
V15	24 Semanas	10	114,7	61,5	19,5	112,5	52,0 a 142,0	51,0	221,0
V21	36 Semanas	10	113,3	68,8	21,7	118,0	51,0 a 154,0	32,0	238,0
V27	48 Semanas - R	10	117,9	70,3	22,2	109,0	58,0 a 158,0	37,0	256,0
V31	R - Linha de base 2Y	10	134,2	102,8	32,5	112,5	69,0 a 158,0	27,0	393,0
V35	2 Semanas	10	182,8	103,2	32,6	159,5	84,0 a 296,0	74,0	342,0
V39	12 Semanas	10	151,4	88,0	27,8	114,0	91,0 a 215,0	45,0	296,0
V45	24 Semanas	10	118,0	51,2	16,2	117,5	80,0 a 156,0	41,0	206,0

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 39: Pressão Sanguínea Sistólica (mmHg)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	120,8	13,6	4,3	124,0	112,0 a 131,7	98,0	138,0
V02	1 Semana	10	115,8*	13,3	4,2	115,2	108,0 a 126,0	91,7	136,0
V09	12 Semanas	10	116,8	16,6	5,3	111,2	106,7 a 123,0	94,3	150,7
V15	24 Semanas	10	115,9	16,5	5,2	116,2	104,3 a 134,0	87,7	138,3
V21	36 Semanas	10	114,3*	12,1	3,8	114,3	105,3 a 121,3	95,0	136,0
V27	48 Semanas - R	10	118,4	13,2	4,2	116,5	106,7 a 126,7	102,7	143,0
V31	R - Linha de base 2Y	9	125,0	16,5	5,5	120,0	115,0 a 135,0	103,0	149,0
V35	2 Semanas	10	116,5	8,9	2,8	115,5	113,0 a 120,0	100,0	132,0
V39	12 Semanas	10	119,2	12,8	4,0	120,0	107,0 a 131,0	97,0	133,0
V45	24 Semanas	10	118,7	10,9	3,5	118,0	115,0 a 122,0	98,0	143,0

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs. Recuperação Iniciada

Tabela 40: Pressão Sanguínea Diastólica (mmHg)

Visita	Período	N	Média	SD	SE	Média	IQR	Min	Max
V01	Linha de base 1Y	10	74,8	12,8	4,0	75,5	61,0 a 84,3	55,3	92,3
V02	1 Semana	10	73,7	11,8	3,7	75,2	64,3 a 80,7	54,7	91,7
V09	12 Semanas	10	73,7	13,9	4,4	70,9	63,3 a 79,3	59,7	103,3
V15	24 Semanas	10	72,4	10,4	3,3	72,7	63,0 a 79,0	60,0	89,3
V21	36 Semanas	10	70,6	9,0	2,8	72,0	63,7 a 76,7	56,3	84,7
V27	48 Semanas - R	10	74,5	15,5	4,9	74,7	66,7 a 86,7	43,7	97,0
V31	R - Linha de base 2Y	9	77,5	17,2	5,7	75,0	69,0 a 89,0	46,0	102,0
V35	2 Semanas	10	69,4*	15,8	5,0	75,2	58,0 a 83,0	42,7	89,0
V39	12 Semanas	10	73,4	11,7	3,7	72,0	70,0 a 83,0	47,0	87,0
V45	24 Semanas	10	75,4	8,7	2,7	77,0	69,0 a 78,0	62,0	94,0

T-Student: *p < 0,05 **p < 0,01 vs. Linha de base; °p < 0,05 °°p < 0,01 vs. Recuperação Iniciada

[0325] O peso corporal, BMI e pressão sanguínea foram relativamente estáveis por todo o estudo.

[0326] Os níveis plasmáticos de sC5b-9, que foram extremamente elevados na inclusão, prontamente e persistentemente normalizaram durante as primeiras 48 semanas de período de tratamento, recuperaram para valores da linha de base no final do período de retirada e mais uma vez normalizaram durante o segundo período de tratamento de 48 semanas até o final do estudo (Figura 3A e Figura 7). Apesar de um aumento transitório no final do período de retirada, os níveis séricos de C3 foram persistentemente reduzidos por todo o período de estudo inteiro. Os níveis séricos de C4 foram estáveis e sempre na faixa normal.

[0327] A proteinúria significativamente diminuiu durante o primeiro período de tratamento e acentuadamente aumentou para os valores da linha de base no final do período de retirada. Esta tendência para aumentar foi interrompida e revertida durante o segundo período de tratamento, mas a redução de proteinúria nunca alcançou a significância nominal até o final do estudo (Figura 3A, Figura 7 e Tabela 23). Dois

pacientes alcançaram remissão parcial da síndrome nefrótica na conclusão de ambos os períodos de tratamento e um paciente adicional alcançou o ponto final na conclusão do segundo período de tratamento (ver a Tabela 23). Mudanças na albuminúria e depurações fracionárias de albumina e IgG igualaram a mudança na proteinúria (ver a Figura 7). Consistentemente, a albumina sérica e proteínas totais aumentadas durante o primeiro período de tratamento diminuíram levemente durante o período de retirada e não diferiram significativamente da linha de base durante o segundo período de tratamento (Figuras 4 e 7). O colesterol total, LDL e LDL/HDL significativamente diminuiu durante o primeiro período de tratamento, recuperaram para a linha de base durante o período de retirada e nunca diferiram da linha de base durante o segundo período de tratamento. Os níveis séricos de triglicerídeos assim como a excreção urinária de sódio, ureia e fosfato em 24 horas foram estáveis por todo o estudo.

[0328] A GFR medida transitoriamente aumentada na semana 24 do primeiro período de tratamento, diminuiu para os valores da linha de base depois do período de retirada e não diferiu apreciavelmente da linha de base por todo o segundo período de tratamento. A GFR estimada mostrou uma tendência similar, mas amplamente superestimou a GFR verdadeira.

[0329] Biópsias renais voluntárias foram disponíveis na inclusão e em um final de estudo de dois pacientes com IC-MPGN. Em ambos os casos, a biópsia renal na linha de base mostrou lobulação glomerular inicial com proliferação mesangial moderada e traços exudativos incluindo proliferação endocapilar focalmente severa com infiltração de neutrófilos (Figura 10A, 10B, 10C e 10D).

[0330] Para o “Caso A”, a biópsia renal de linha de base mostrou lobulação glomerular inicial, duplicação segmental da GBM, proliferação mesangial moderada e traços exudativos incluindo proliferação endocapilar focalmente severa com infiltração de neutrófilos (Figura 10A-Pre). Além disso, um glomérulo exibiu uma adesão de tufo à cápsula com esclerose segmental associada. Infiltrados inflamatórios esparsos foram observados no interstício. A avaliação de imunofluorescência mostrou depósitos parietais glomerulares C3 e C5b-9 acentuados (3+) com um padrão e distribuição similares (Figura 10B-Pre), junto com IgM, IgG e C1q parietais glomerulares (2+) e

cadeias leves capa e lambda menos intensas (1+). A microscopia eletrônica detectou depósitos densos de elétron subendotelial intramembranosos e focais frequentes. O mesangio foi expandido devido ao acúmulo de depósitos densos de elétron disperso, celularidade e matriz aumentadas (Figura 10A-Pre). Na biópsia repetida traços inflamatórios melhorados, com proliferação mesangial e endocapilar reduzida, mas matriz mesangial aumentada, lobulação glomerular mais acentuada, adesões múltiplas à cápsula de Bowman e um aumento na esclerose glomerular segmentar de 6% na linha de base a 30%. Infiltrados inflamatórios intersticiais esparsos observados na primeira biópsia foram substituídos pela fibrose intersticial focal e atrofia tubular (Figura 10A-Post). A intensidade de tingimento de imunofluorescência para C3 não mudou apreciavelmente na biópsia repetida. Ao contrário o tingimento médio (IQR) para C5b-9 significativamente ($p=0,019$) diminuiu de 15,8% (15,2 a 16,5%) na linha de base para 10,7% (8,5 a 15,0 %) na biópsia após o tratamento (Figura 10B-Post). Os depósitos de C1q quase desapareceram. Na biópsia repetida os depósitos intramembranosos e subendoteliais foram mais densos em elétron do que na avaliação da linha de base, a GBM foi difusamente duplicada e os depósitos subendoteliais pulverulentos isolados apareceram de novo (Figura 10B-Post). Houve um leve aumento no número de depósitos mesangiais.

[0331] Para o “Caso B”, a biópsia pré-tratamento mostrou proliferação mesangial branda e proliferação endocapilar difusa com infiltração de neutrófilos acentuada, conferindo uma aparência vagamente lobulada nos glomérulos. Além disso, houve inflamação tubulointersticial focal moderada (Figura 10C-Pre). A imunofluorescência mostrou depósitos glomerulares C3 e C5b-9 difusos (3+) com um padrão e distribuição similares, junto com tingimento IgM parietal glomerular de intensidade branda (1+) (Figura 8D-Pre). A Microscopia eletrônica detectou depósitos densos de elétron subendotelial frequentes acompanhados pela duplicação focal da GBM e depósitos densos de elétron semelhantes a faixa intramembranosa ocasionais. O mesângio foi expandido devido ao acúmulo de depósitos densos de elétron dispersos, celularidade e matriz aumentadas (Figura 10C-Pre). Como observado no caso de IC-MPGN anteriormente mencionado, a biópsia repetida após o tratamento mostrou melhora de

traços inflamatórios, com proliferação mesangial e endocapilar reduzidas, mas aumentou a matriz mesangial, lobulação glomerular mais acentuada, adesões à cápsula de Bowman com um aumento na esclerose glomerular segmentar de 15% na linha de base a 40%) (Figura 8C-Post). O dano tubulointersticial não mudou apreciavelmente quando comparado com a linha de base. Também o padrão e a intensidade de tingimento de imunofluorescência para C3 e IgM foram similares entre as duas biópsias. Ao contrário o tingimento para C5b-9 significativamente ($p=0,021$) diminuiu de 23,6% (22,7 a 24,9%) na linha de base para 18,22% (14,8 a 20,6 %) na biópsia após o tratamento (Figura 10D-Post). A biópsia após o tratamento foi notável também quanto à deposição de IgG segmentar e cadeia leve capa (1+) nos capilares glomerulares e depósitos subendoteliais e intramembranosos mais densos em elétron, junto com uma diminuição branda de depósitos mesangiais. Alguns depósitos subendoteliais tiveram uma textura pulverulenta pontuada similar àquela descrita no caso de IC-MPGN anteriormente mencionado. Além disso, depósitos densos de elétron dispersos ocasionais foram identificados em local subepitelial glomerular, nas membranas de base tubulares e cápsula de Bowman (Figura 10C-Post).

6. Debate

[0332] Como evidenciado pelos dados descritos acima, eculizumab totalmente inibiu a atividade de complemento da fase fluídica, reduziu a proteinúria, melhorou os níveis de albumina sérica e estabilizou a GFR durante o acompanhamento de dois anos. Entretanto, o efeito do tratamento foi totalmente exaurido durante os três meses de retirada do tratamento (Período de Recuperação). Além disso, a re-exposição ao Eculizumab depois do Período de Recuperação não pareceu ser tão eficaz como o tratamento inicial.

[0333] O fato de que mudanças na atividade de complemento da fase fluídica igualou mudanças em todos os parâmetros clínicos considerados proveu evidência convincente de uma relação causal entre inibição de complemento induzida por eculizumab e efeito de tratamento. Concebivelmente, o grau de ativação de complemento da fase fluídica reflete a atividade da doença e pode ajudar a prever resposta à terapia de Eculizumab.

[0334] Especificamente, em dez pacientes com forte ativação do caminho de complemento terminal e proteinúria de faixa nefrótica, os níveis plasmáticos de sC5b-9 prontamente e totalmente normalizaram durante o primeiro período de tratamento com eculizumab, recuperaram para a linha de base depois da retirada de eculizumab e, mais uma vez, prontamente e persistentemente normalizaram durante o segundo período de tratamento. Os níveis séricos de C3 foram persistentemente reduzidos, ao passo que os níveis de C4 foram na faixa normal durante todo o período de estudo. A excreção de proteína urinária de 24 horas (variável de eficácia primária do estudo) significativamente e persistentemente diminuiu do começo ao fim do primeiro período de tratamento e acentuadamente aumentou para a linha de base depois da retirada de eculizumab. Durante o segundo período de tratamento, a primeira administração de eculizumab parou e de fato reverteu a tendência de proteinúria para aumento observado durante o período de retirada. Nas visitas subsequentes, entretanto, a proteinúria foi numericamente, mas não significativamente, mais baixa do que na linha de base. Notavelmente, dois pacientes alcançaram remissão parcial da síndrome nefrótica no final do primeiro período de tratamento e, a despeito da reincidência da doença depois da retirada de eculizumab, mais uma vez alcançou remissão parcial durante o segundo período. Um paciente adicional alcançou o ponto final no final do segundo período de tratamento. As descobertas de que as depurações fracionárias tanto de albumina quanto de IgG significativamente diminuíram durante o primeiro período de tratamento e recuperaram para a linha de base depois da retirada de eculizumab proveram evidência convincente de que o efeito antiproteinúrico de eculizumab foi pelo menos em parte mediado pela seletividade melhorada da barreira glomerular nas macromoléculas plasmáticas (ver, por exemplo, Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1917-28).

[0335] A redução na proteinúria observada durante o primeiro período de tratamento foi associada com um aumento nos níveis de albumina sérica e proteína total e uma redução significativa e clinicamente relevante nos níveis de colesterol de lipoproteína sérica total e de baixa densidade (LDL). Mais uma vez, estes efeitos

desacostumaram depois da retirada do tratamento. O peso corporal e índice de massa corporal, pressão sanguínea e excreção de sódio, fosfato e ureia urinário 24 horas, assim como tratamento concomitante com inibidores de RAS ou estatinas não mudaram através do estudo. Assim, a melhora de proteinúria e de sinais da síndrome nefrótica durante o primeiro período de tratamento pareceram refletir um efeito genuíno da terapia de Eculizumab que foi improvavelmente confundido pelas mudanças na dieta ou tratamentos concomitantes.

[0336] Assim, a estratificação com base nos níveis plasmáticos de sC5b-9 permitiu identificar pacientes com ativação do caminho de complemento terminal que se beneficiaria do tratamento com um bloqueador da C5 convertase tal como eculizumab. Evidência de efeito em pacientes com síndrome nefrótica evidente pode ter implicações clínicas visto que estes são os pacientes em risco mais alto de progressão acelerada a ESRD (ver, por exemplo, Riedl et al., *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32: 43-57 e Appel GB, et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1392-403). A melhora de disprotidemia e dislipidemia também traduziria em uma redução no risco em excesso de eventos cardiovasculares que invariavelmente associa com a síndrome nefrótica (ver Vaziri ND, et al., *Kidney Int.* 2016; 90: 41-52). Por outro lado, o aumento acentuado na proteinúria e níveis plasmáticos de sC5b-9 e a piora concomitante de marcadores da síndrome nefrótica durante a retirada do tratamento é compatível com um rebote da doença, que requereu início antecipado do segundo período de tratamento em dois pacientes. As descobertas de que o efeito antiproteinúrico de eculizumab foi atenuado depois deste rebote, sugerem que o tratamento não deve ser interrompido, pelo menos em pacientes com evidência de benefício clínico inicial.

[0337] A questão permanece do porque o efeito antiproteinúrico foi restrito ao primeiro período de tratamento. As descobertas de que os níveis plasmáticos de sC5b-9 foram normalizados durante ambos os períodos de tratamento razoavelmente excluem a possibilidade de que o efeito inibidor de eculizumab sobre o caminho do complemento de terminal progressivamente exauriu durante o estudo. Esta hipótese foi compatível com a descoberta de que em ambos os pacientes que consentiram uma biópsia renal voluntária pré e pós tratamento, o tingimento glomerular para C5b-9 foi

significativamente diminuído na biópsia repetida quando comparada com a linha de base. Notavelmente, a deposição de C5b-9 reduzida associada com uma melhora das lesões inflamatórias glomerulares que tenderam a serem substituídas pelas mudanças crônicas. Infelizmente, não há dados histológicos no final do período de retirada para avaliar se o aumento nos níveis plasmáticos de sC5b-9 e proteinúria foram associados com um rebote de deposição de sC5B9 e inflamação glomerular. Assim, a hipótese de que a reativação da doença depois da retirada do eculizumab traduziu em dano histológico adicional que falhou em recuperar durante o segundo curso de terapia de Eculizumab é concebível, porém não provado.

[0338] A despeito da reativação da doença transitória durante a retirada de eculizumab, a função renal foi estável durante pelo menos dois anos. Esta descoberta é robusta porque foi fundamentada nas medições diretas de GFR ao invés de nas equações de prognóstico de GFR com base na creatinina sérica que, como observado no presente estudo, falham em prover uma estimativa confiável da GFR, em particular em pacientes com a síndrome nefrótica (ver Hofstra JM, et al., *Nephrol. Dial Transplant* 2011; 26: 550-6). Assim, a despeito da falta de um grupo de controle não permitir concluir definitivamente quanto a uma relação de causa e efeito direta entre a terapia de Eculizumab e o resultado observado, os dados sugerem que os pacientes foram protegidos da perda da função renal acelerada que caracteriza pacientes com MPGN e a síndrome nefrótica (ver Riedl M, et al., *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32: 43-57).

[0339] Uma outra descoberta interessante do estudo foi que ao passo que os níveis plasmáticos de sC5b-9 e a deposição glomerular foram reduzidos pelo eculizumab, os níveis séricos de C3 e o tingimento glomerular não o foram. Estes dados são compatíveis com a hipótese de que MPGN é dirigido por uma desregulação da C3 convertase do caminho de complemento alternativo resultando no consumo de C3 acelerado e deposição glomerular de fragmentos da ativação de C3, que não podem ser diretamente afetados pela inibição de C5 alvejada (ver Herlitz LC, et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1229-37). Isto pode explicar o porquê nos casos relatados, incluindo aqueles descritos no presente estudo, eculizumab nunca alcançou a remissão completa da doença (ver, por exemplo, Daina E, et al., *N. Engl.*

J. Med. 2012; 366: 1161-3, Vivarelli M, Pasini A et al, N. Engl. J. Med. 2012; 366: 1163-5, Radhakrishnan et al., N. Engl. J. Med 2012; 366: 1165-6, Bomback AS, et al., Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012; 7: 748-56 e Le Quintrec M, et al., Am. J. Kidney Dis. 2018). Concebivelmente, novas moléculas sob desenvolvimento clínico, tais como inibidores do fator D ou fator B que alvejam a C3 convertase do caminho de complemento alternativo mostrar-se-ia mais nefroprotetivos do que os antagonistas de C5 e mudam auspiciosamente o paradigma de tratamento para a maioria dos pacientes com MPGN (ver Ricklin D, et al., Semin. Immunol. 2016; 28: 208-22).

[0340] Em conclusão, eculizumab pode ter um papel no tratamento de pacientes com IC-MPGN ou C3GN e ativação de complemento terminal, visto que parece que o tratamento com eculizumab pode ajudar a diminuir ou mesmo prevenir a progressão da doença, possivelmente pela melhora da inflamação glomerular. A retirada de tratamento, entretanto, associa com um rebote da doença que neutralizaria o possível benefício de longa duração do bloqueio de C5 persistente. A estratificação na base de níveis plasmáticos de sC5b-9 e, possivelmente, deposição de C5b-9 em tecido renal, seria um método racional para identificar pacientes que beneficiaria a maioria das terapias de Eculizumab. Além disso, a terapia contínua, crônica é necessária, visto que mesmo a retirada transitória de tratamento associa com um rebote de atividade da doença, que não parece uma recuperação completa depois da re-exposição ao tratamento.

SUMÁRIO DE SEQUÊNCIA
SEQ ID NO: 1 Sequência de aminoácido da CDR1 de cadeia pesada de Eculizumab (como definida sob a definição de Kabat-Chothia combinada) GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO: 2 Sequência de aminoácido da CDR2 de cadeia pesada de Eculizumab (como definida sob a definição de Kabat) EILPGSGSTEYTFKD

SUMÁRIO DE SEQUÊNCIA
SEQ ID NO: 3 Sequência de aminoácido da CDR3 de cadeia pesada de Eculizumab (como definida sob a definição de Kabat combinada). YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO: 4 Sequência de aminoácido da CDR1 de cadeia leve de Eculizumab (como definido sob a definição de Kabat) GASENIYGALN
SEQ ID NO: 5 Sequência de aminoácido da CDR2 de cadeia leve de Eculizumab (como definido sob a definição de Kabat) GATNLAD
SEQ ID NO: 6 Sequência de aminoácido da CDR3 de cadeia leve de Eculizumab (como definido sob a definição de Kabat) QNVLNTPLT
SEQ ID NO: 7 Sequência de aminoácido da região variável de cadeia pesada de Eculizumab QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 8 Sequência de aminoácido da região variável de cadeia leve de Eculizumab, anticorpo BNJ441 e anticorpo BNJ421 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGA TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK VEIK
SEQ ID NO: 9

SUMÁRIO DE SEQUÊNCIA
Sequência de aminoácido da região constante de cadeia pesada de Eculizumab e anticorpo BNJ421 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVKRC CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
SEQ ID NO: 10 Sequência de aminoácido da cadeia pesada inteira de Eculizumab QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVKRCCEVCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
SEQ ID NO: 11 Sequência de aminoácido da cadeia leve inteira de Eculizumab, anticorpo BNJ441 e anticorpo BNJ421 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQSEMANAVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
SEQ ID NO: 12 Sequência de aminoácido da região variável de cadeia pesada do anticorpo BNJ441 e anticorpo BNJ421

SUMÁRIO DE SEQUÊNCIA
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 13 Sequência de aminoácido da região constante de cadeia pesada do anticorpo BNJ441 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVR KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 14 Sequência de aminoácido da cadeia pesada inteira do anticorpo BNJ441 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGHTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVR KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 15 Sequência de aminoácido da variante da região constante de cadeia pesada de IgG2 compreendendo substituições YTE ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVRKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCV VVDVSHEDPEVQF

SUMÁRIO DE SEQUÊNCIA
NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 16 sequência de aminoácido da cadeia pesada inteira da variante de Eculizumab compreendendo a região constante de cadeia pesada representada na SEQ ID NO: 15 (acima) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNF GTQYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 17 Sequência de aminoácido da CDR1 de cadeia leve de Eculizumab (como definido sob a definição de Kabat) com substituição de glicina para histidina na posição 8 em relação à SEQ ID NO: 4 GASENIYHALN
SEQ ID NO: 18 Representa a sequência de aminoácido da CDR2 de cadeia pesada de Eculizumab em que a serina na posição 8 em relação à SEQ ID NO: 2 é substituída com histidina EILPGSGHTEYTENFKD
SEQ ID NO: 19 sequência de aminoácido da CDR1 de cadeia pesada de Eculizumab na qual a tirosina na posição 2 (em relação à SEQ ID NO: 1) é substituída com histidina

SUMÁRIO DE SEQUÊNCIA
GHIFSNYWIQ
SEQ ID NO: 20 sequência de aminoácido da cadeia pesada inteira do anticorpo BNJ421 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVMTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQT YTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratar um paciente adulto humano com uma Glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN), o método caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente,

em que o paciente foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por 1,73 m² e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 3,5 g em adultos, e

em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

(a) a fase de indução compreende um período de quatro semanas, em que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado em uma dose de 900 mg uma vez por semana; e

(b) durante a fase de manutenção, o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado com uma vez em uma dose de 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguido por 1200 mg a cada 14 ± 2 dias depois disso.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o paciente foi determinado ter níveis de C3 persistentemente baixos em pelo menos duas avaliações consecutivas e níveis de sC5b9 persistentemente altos (>1000 ng/ml) em pelo menos duas avaliações consecutivas anteriores.

3. Método de tratar um paciente pediátrico humano com uma glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN), o método caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID

NOs: 4, 5 e 6, respectivamente,

em que o paciente foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por 1,73 m² e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 40 mg/h/m² (ou excedendo 2 mg de proteína/mg de creatinina em amostras de urina pontuais), e

em que o método compreende um ciclo de administração compreendendo (a) uma fase de indução seguida por (b) uma fase de manutenção, em que:

(a) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de indução em uma dose de:

1. 900 mg uma vez por semana durante quatro semanas a um paciente $\geq$ 40 kg;
2. 600 mg uma vez por semana durante duas semanas a um paciente com 30 kg a $<$ 40 kg;
3. 600 mg uma vez por semana durante duas semanas a um paciente com 20 kg a $<$ 30 kg;
4. 600 mg uma vez por semana durante uma semana a um paciente com 10 kg a $<$ 20 kg;
5. 300 mg uma vez por semana durante uma semana a um paciente com 5 kg a $<$ 10 kg; e

(b) o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado durante a fase de manutenção em uma dose de:

1. 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente $\geq$ 40 kg;
2. 900 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 900 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 30 kg a $<$ 40 kg;
3. 600 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 600 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 20 kg a $<$ 30 kg;
4. 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada duas semanas depois disso, a um paciente com 10 kg a $<$ 20 kg; ou
5. 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300

mg a cada três semanas depois disso, a um paciente com 5 kg a < 10 kg.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o paciente foi determinado ter níveis de C3 persistentemente baixos em pelo menos duas avaliações consecutivas e níveis de sC5b9 persistentemente altos (>1000 ng/ml) em pelo menos duas avaliações consecutivas anteriores.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreende uma região variável de cadeia pesada representada na SEQ ID NO: 7 e uma região variável de cadeia leve representada na SEQ ID NO: 8.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreende adicionalmente uma região constante de cadeia pesada representada na SEQ ID NO: 9.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreende um polipeptídeo de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido representada na SEQ ID NO: 10 e um polipeptídeo de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido representada na SEQ ID NO: 11.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado pela injeção intravenosa.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente adulto humano pela injeção intravenosa em um período de 25 minutos a 45 minutos.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente adulto humano pela injeção intravenosa em um período não excedendo duas horas.

11. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que

o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente pediátrico humano com idade de 12 anos até abaixo de 18 anos pela injeção intravenosa em um período não excedendo duas horas.

12. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente pediátrico humano menor do que 12 anos de idade pela injeção intravenosa em um período não excedendo quatro horas.

13. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado em uma dose de:

a) 900 mg uma vez por semana durante quatro semanas durante a fase de indução, 1200 mg na quinta semana do ciclo de administração, seguidos por 1200 mg a cada duas semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente $\geq$ 40 kg;

b) 600 mg uma vez por semana durante duas semanas durante a fase de indução, 900 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 900 mg a cada duas semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente com 30 kg a < 40 kg;

c) 600 mg uma vez por semana durante duas semanas durante a fase de indução, 600 mg na terceira semana do ciclo de administração, seguidos por 600 mg a cada duas semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente com 20 kg a < 30 kg;

d) 600 mg uma vez por semana durante uma semana durante a fase de indução, 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada duas semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente com 10 kg a < 20 kg;

e) 300 mg uma vez por semana durante uma semana durante a fase de indução, 300 mg na segunda semana do ciclo de administração, seguidos por 300 mg a cada três semanas depois disso durante a fase de manutenção, a um paciente com 5 kg a < 10 kg.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado em uma base mensal depois da fase de manutenção.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz a proteinúria de 24 horas na semana 24 comparada com a linha de base.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz a proteinúria de 24 horas na semana 48 comparada com a linha de base.

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o tratamento resulta em uma remissão completa ou parcial de MPGN.

18. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o tratamento produz uma mudança para níveis normais de razão de albumina/creatinina urinárias, creatinina sérica, depuração de creatinina, proteínas séricas totais, albumina sérica, níveis de LDL, colesterol HDL e triglicerídeos, hematócritos e/ou concentração de hemoglobina.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o tratamento melhora um ou mais parâmetros de função renal selecionados do grupo consistindo de taxa de Filtração Glomerular (GFR) (como avaliada pela medição da depuração plasmática de iohexol), Albumina, IgG, depuração fracionária de sódio, potássio e índice de resistividade renal (como avaliado pela avaliação ultrassônica).

20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a MPGN é MPGN mediada por complexo imune” (MPGN mediada por IC).

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que a MPGN é uma glomerulopatia C3.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a glomerulopatia C3 é a doença de depósito denso (DDD) ou glomerulonefrite C3.

23. Kit para tratar MPGN em um paciente humano, caracterizado pelo fato de que o kit compreende: uma dose de um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo: sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 1, 2 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, e; e instruções para usar o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, no método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes.

24. Método de tratar um paciente adulto humano com uma glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN), caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar ao paciente um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6, respectivamente,

em que o paciente foi determinado ter MPGN comprovada por biópsia, depuração de creatinina maior do que 20 ml/min por 1,73 m² e/ou proteinúria em 24 horas excedendo 3,5 g, e

em que o método compreende um ciclo de administração e, em que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado:

(a) uma vez no Dia 1 do ciclo de administração em uma dose de: 2400 mg a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg, 2700 mg a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg ou 3000 mg a um paciente pesando ≥ 100 kg; e

(b) no Dia 15 do ciclo de administração e a cada oito semanas depois disso em uma dose de 3000 mg a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg, 3300 mg a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg ou 3600 mg a um paciente pesando ≥ 100 kg.

25. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o paciente foi determinado ter níveis de C3 persistentemente baixos em pelo menos duas avaliações consecutivas e níveis de sC5b9 persistentemente altos (>1000 ng/ml) em pelo menos duas avaliações consecutivas anteriores.

26. Método de acordo com a reivindicação 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente pesando ≥ 40 a < 60 kg:

(a) uma vez no Dia 1 do ciclo de administração em uma dose de 2400 mg;

e

(b) no Dia 15 do ciclo de administração e a cada oito semanas depois disso em uma dose de 3000 mg.

27. Método de acordo com a reivindicação 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente pesando ≥ 60 a < 100 kg:

(a) uma vez no Dia 1 do ciclo de administração em uma dose de 2700 mg;

e

(b) no Dia 15 do ciclo de administração e a cada oito semanas depois disso em uma dose de 3300 mg.

28. Método de acordo com a reivindicação 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente pesando ≥ 100 kg:

(a) uma vez no Dia 1 do ciclo de administração em uma dose de 3000 mg;

e

(b) no Dia 15 do ciclo de administração e a cada oito semanas depois disso em uma dose de 3600 mg.

29. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 28, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreende uma região constante de Fc variante humana que se liga ao receptor de Fc neonatal humano (FcRn), em que a região constante CH3 de Fc variante humana compreende as substituições Met-429-Leu e Asn-435-Ser nos resíduos correspondendo a metionina 428 e asparagina 434, cada um na numeração EU.

30. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 28, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno

do mesmo, compreende uma região variável de cadeia pesada representada na SEQ ID NO: 12 e uma região variável de cadeia leve representada na SEQ ID NO: 8.

31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 28, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreende adicionalmente uma região constante de cadeia pesada representada na SEQ ID NO: 13.

32. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 28, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreende adicionalmente uma região constante de cadeia pesada representada na SEQ ID NO: 9.

33. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 28, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreende um polipeptídeo de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido representada na SEQ ID NO: 14 e um polipeptídeo de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido representada na SEQ ID NO: 11.

34. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 28, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreende um polipeptídeo de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido representada na SEQ ID NO: 20 e um polipeptídeo de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido representada na SEQ ID NO: 11.

35. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 34, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado pela injeção intravenosa.

36. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 35, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente adulto humano pela injeção intravenosa em um período de 25 minutos a 45 minutos.

37. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 36, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado a um paciente adulto humano pela injeção intravenosa em

um período não excedendo duas horas.

38. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 37, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, é administrado em uma base mensal depois da fase de manutenção.

39. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 38, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz a proteinúria de 24 horas na semana 24 comparada com a linha de base.

40. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 39, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz a proteinúria de 24 horas na semana 48 comparada com a linha de base.

41. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 40, caracterizado pelo fato de que o tratamento resulta em uma remissão completa ou parcial de MPGN.

42. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 41, caracterizado pelo fato de que o tratamento produz uma mudança para níveis normais de razão de albumina/creatinina urinárias, creatinina sérica, depuração de creatinina, proteínas séricas totais, albumina sérica, níveis de LDL, colesterol HDL e triglicerídeos, hematócritos e/ou concentração de hemoglobina.

43. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 42, caracterizado pelo fato de que o tratamento melhora um ou mais parâmetros de função renal selecionados do grupo consistindo de Taxa de Filtração Glomerular (GFR) (como avaliada pela medição da depuração plasmática de iohexol), Albumina, IgG, depuração fracionária de sódio, potássio e índice de resistividade renal (como avaliado pela avaliação ultrassônica).

44. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 43, caracterizado pelo fato de que a MPGN é MPGN mediada por complexo imune" (MPGN mediada por IC).

45. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 43, caracterizado pelo fato de que a MPGN é uma glomerulopatia C3.

46. Método de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de

que a glomerulopatia C3 é a doença de depósito denso (DDD) ou glomerulonefrite C3.

47. Kit para tratar MPGN em um paciente humano, caracterizado pelo fato de que o kit compreende: uma dose de um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, compreendendo sequências de cadeia pesada de CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 19, 18 e 3, respectivamente e sequências de cadeia leve CDR1, CDR2 e CDR3 como apresentadas nas SEQ ID NOs: 4, 5 e 6; e instruções para usar o anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, no método de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 46.

Número da Visita	V1			V2		V3	V4	Mudança de Dose																											
Tempo ¹	-3d	-2d	-1d	0d	+1d	w1	w2	w3	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27				
Dados da Linha de Base ²	X								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Exame Físico/Peso/Sinais Vitais ³				X		X	X	X	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A					
Exames Laboratoriais do Sangue ⁴	A	B	B	B	B	B	B	B	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Atividade de Complemento ⁵	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Teste de Gravidez	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Urinálise ⁶	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Três Coletas de Urina em 24 horas ⁷	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
ECG de 12 Derivações no Repouso	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Depuração Plasmática de Iohexol ⁸	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Avaliação de Ultrassom ⁹				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Tempo de Coagulação	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Biópsia Renal ¹⁰		X																													X				
Critérios de Inclusão/Critérios de exclusão	X			X																															
Administração de Eculizumab				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Tratamentos Concomitantes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Eventos Adversos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					

1. Tempo: "d" = dia, "w" = semana e "m" = mês

2. Dados de linha de base incluem consentimento informado por escrito, dados demográficos do paciente, altura, estilo de vida, situação marital, educação, situação profissional, potencial para gravidez, histórico familiar, doenças anteriores e tratamentos anteriores, certificado de vacinação contra *Neisseria meningitidis* (realizado 15 dias antes da primeira infusão de eculizumab) e certificado de vacinação contra *Haemophilus influenza* (apenas em crianças)

3. Sinais vitais: o braço com a pressão sanguínea mais alta será determinado na primeira visita e a pressão sanguínea deve ser medida neste braço por todo o estudo. A pressão sanguínea será medida na artéria braquial pela manhã e depois de 5 minutos de repouso na posição sentada. As três medições devem ser realizadas em um intervalo de dois minutos.

4. Exames laboratoriais do sangue: A: creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatase alcalina, GT gama, ácido úrico, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, CPK, glicose, triglicerídeos, proteína reativa C de alta sensibilidade, imunoglobulina, proteína total, albumina, eletroforese de proteína, eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos, ferritina, LDH, PT e PTT no "dia 0"

B: Hemocromo e contagem de célula sanguínea completa, creatinina, ureia, sódio, potássio, GOT/AST e GPT/ALT

5. Atividade de Complemento: níveis de C3, C4, C3a, C5a, Bb e sC5b9

6. Urinálise: análise de urina completa e creatinina, albumina, A/C e P/C

7. Três coletas de urina de 24 horas: sódio, potássio, creatinina, ureia, glicose, fósforo, proteínas totais, depuração de albumina e creatinina, A/C e P/C. IgG em w0, w1, w24 e w48, albumina, depuração fracionária de potássio e sódio.

8. Depuração de Iohexol: depuração plasmática de Iohexol (ml/min)

9. Avaliação de Ultrassom: Avaliação de perfusão e índice de resistividade

10. Biópsia Renal: imunistoquímica (C3, IgG, C4d, C5b-9), mudanças estruturais e ultraestruturais

FIG. 1

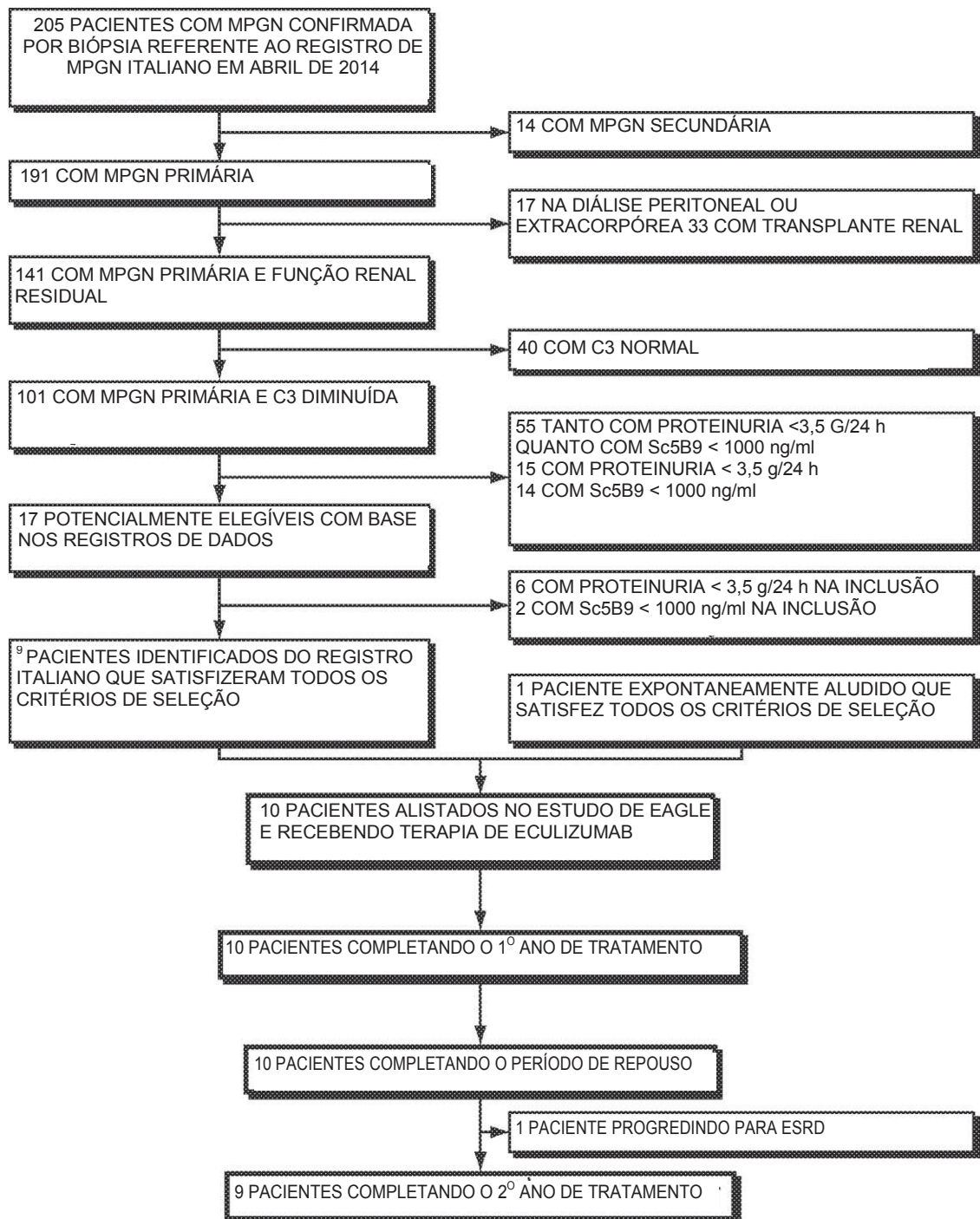
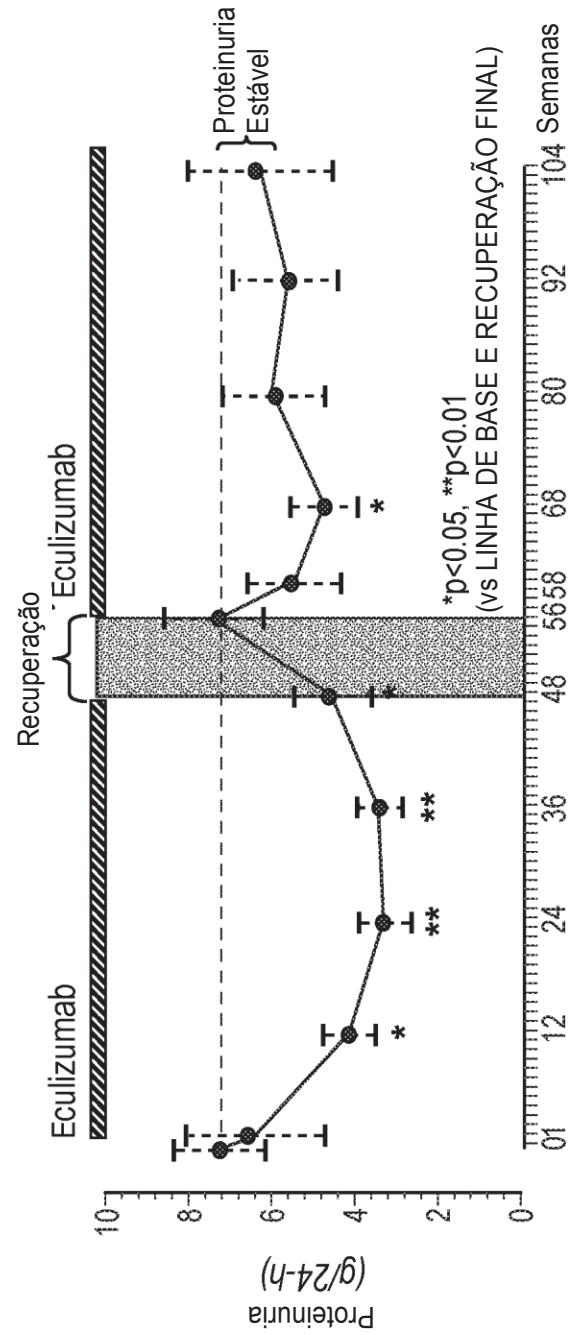
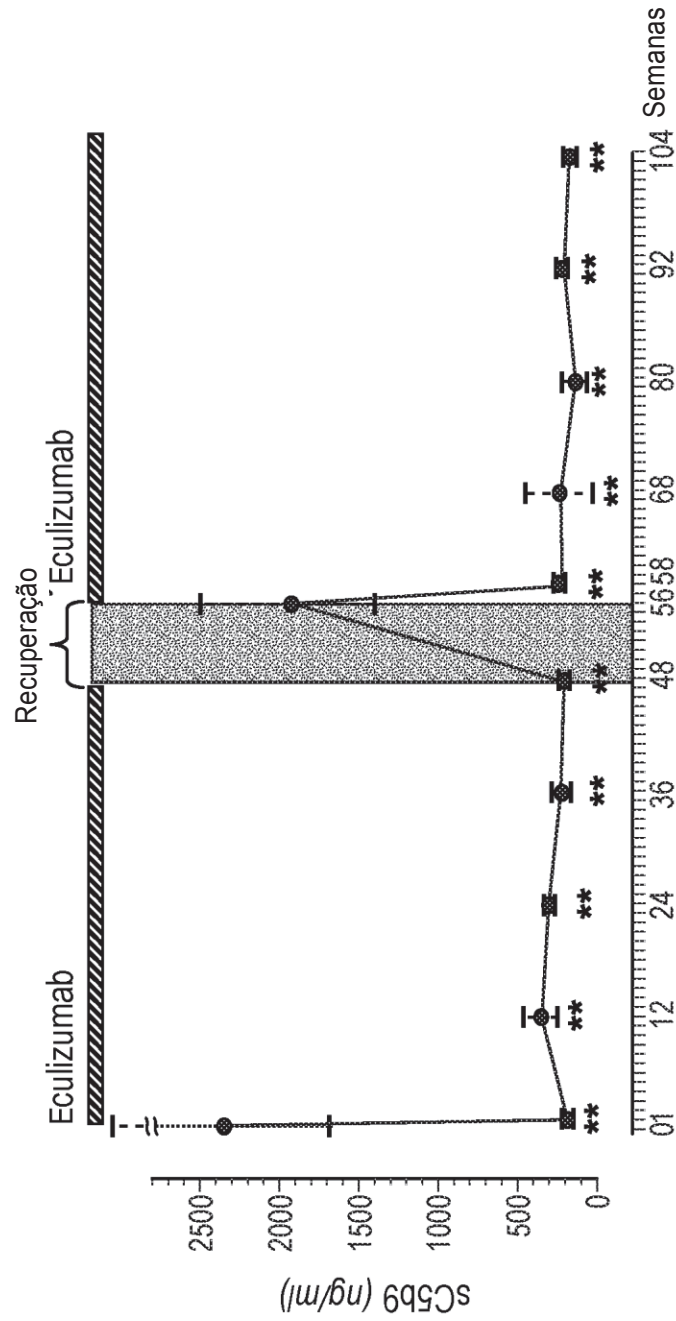


FIG. 2



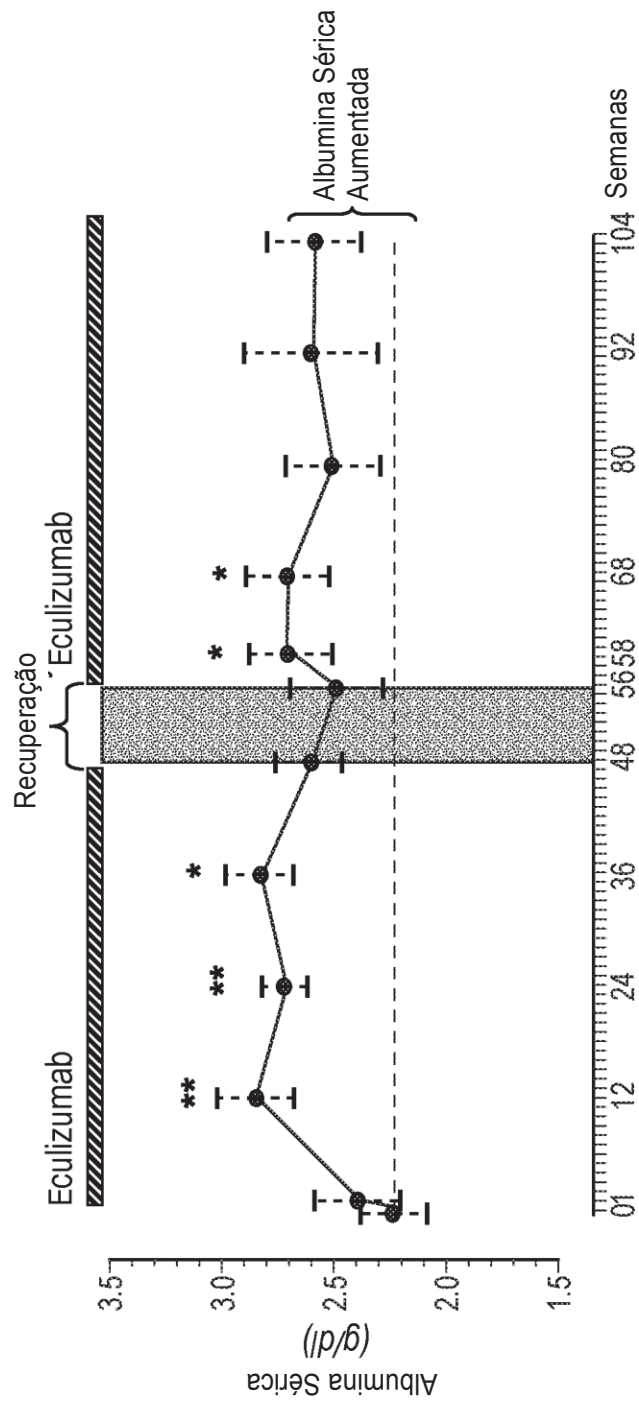


FIG. 4A

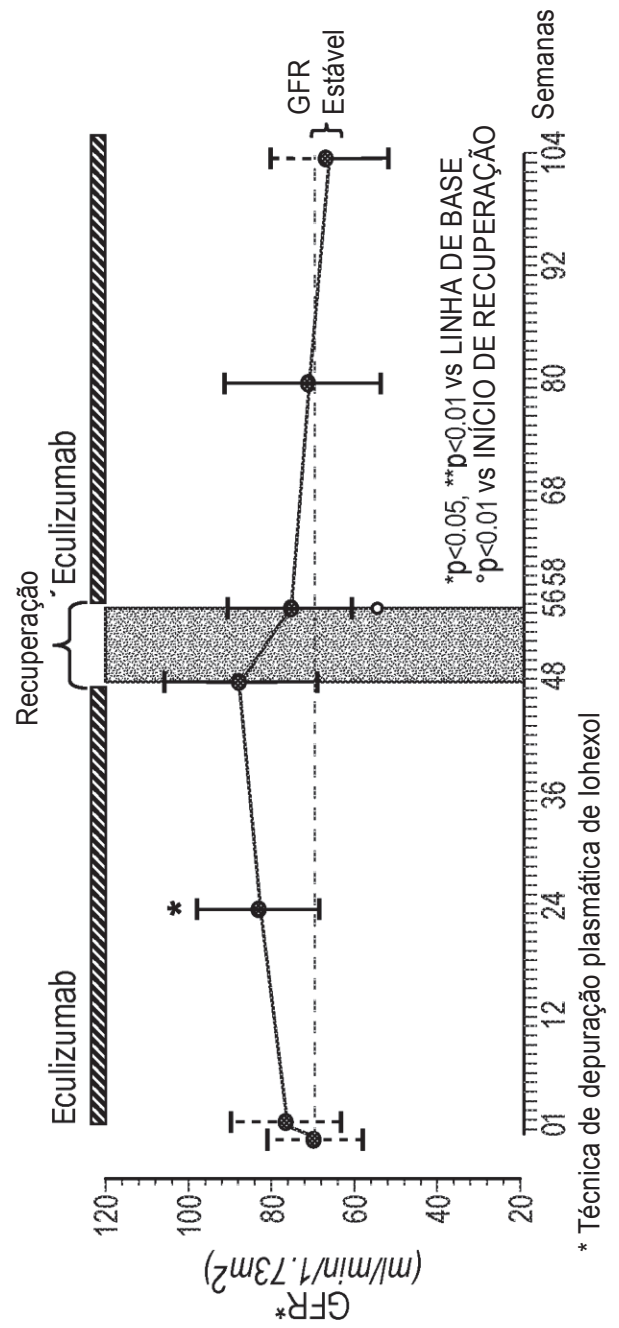


FIG. 4B

* Técnica de depuração plasmática de Iohexol

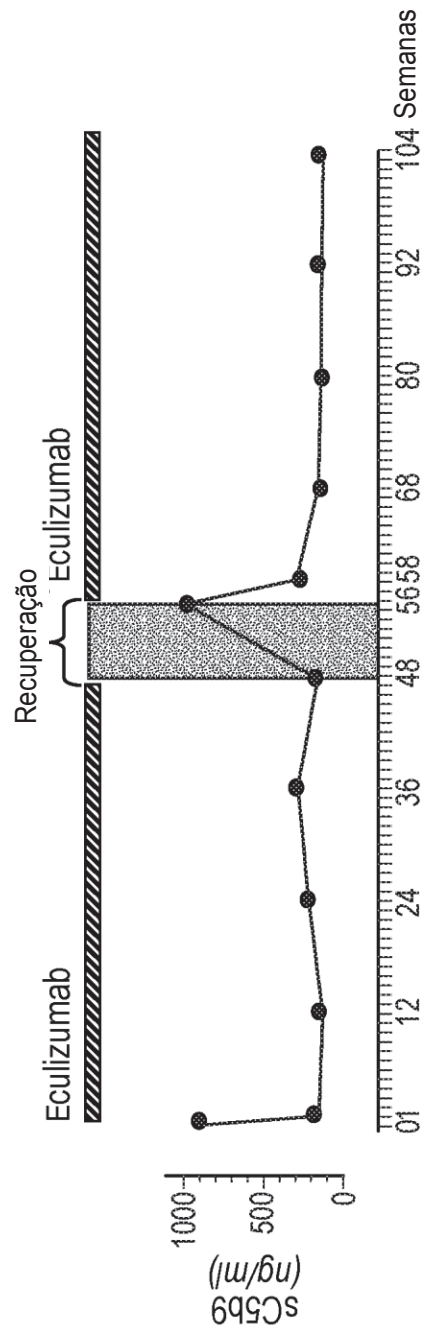


FIG. 5A

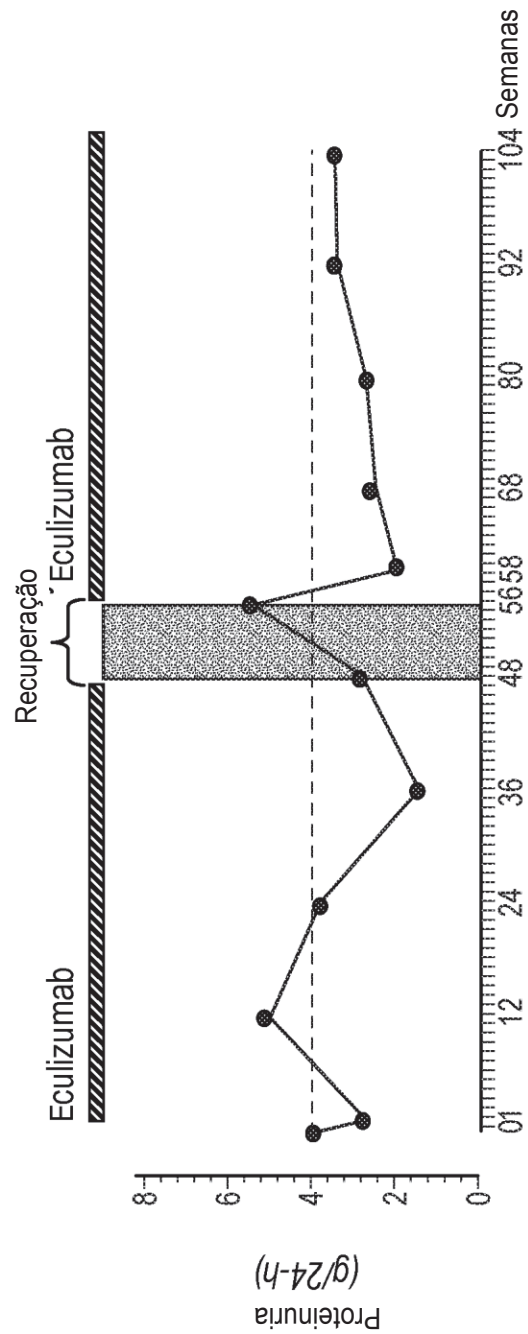
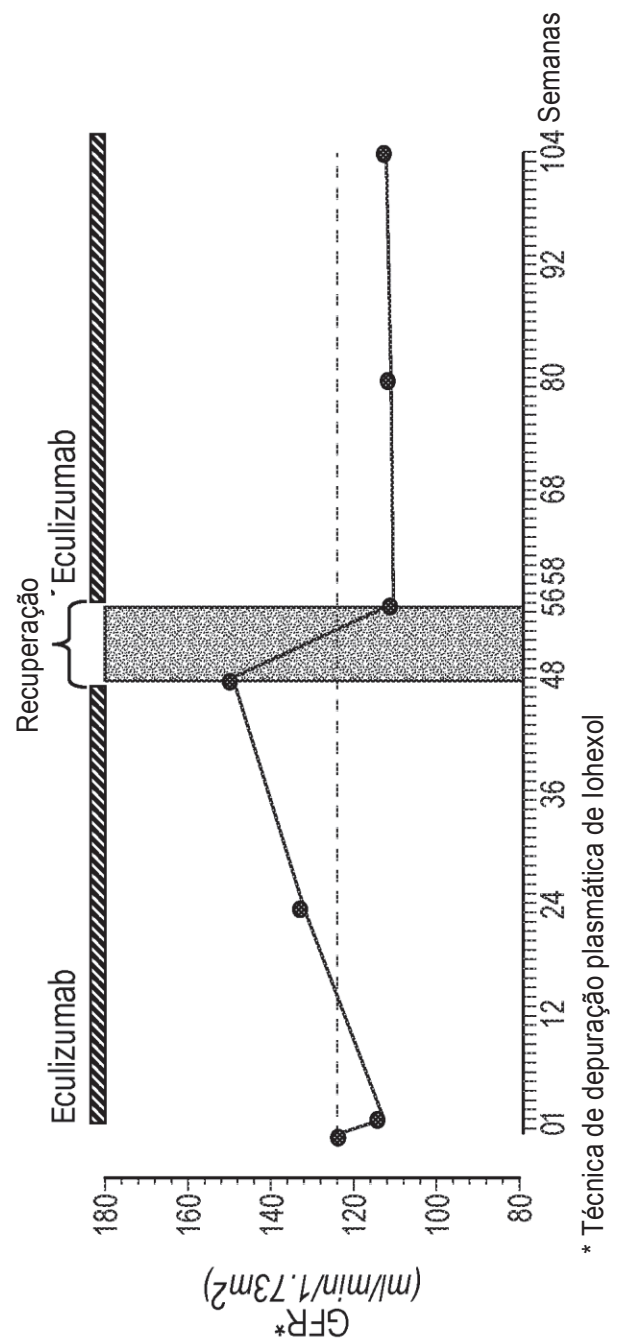
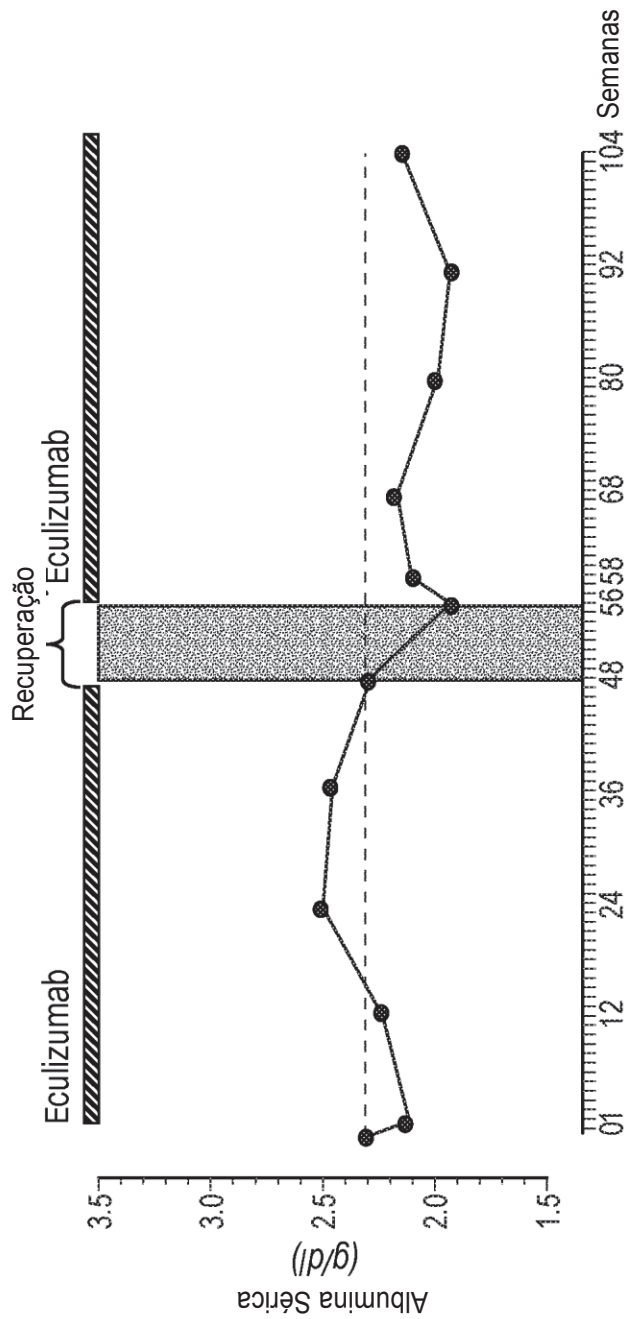


FIG. 5B



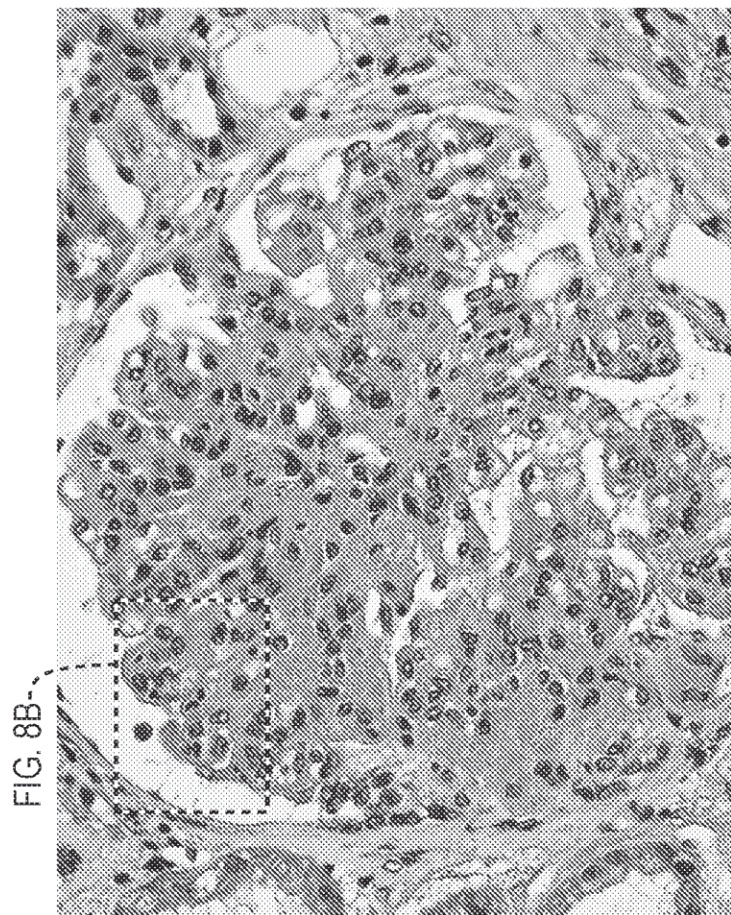
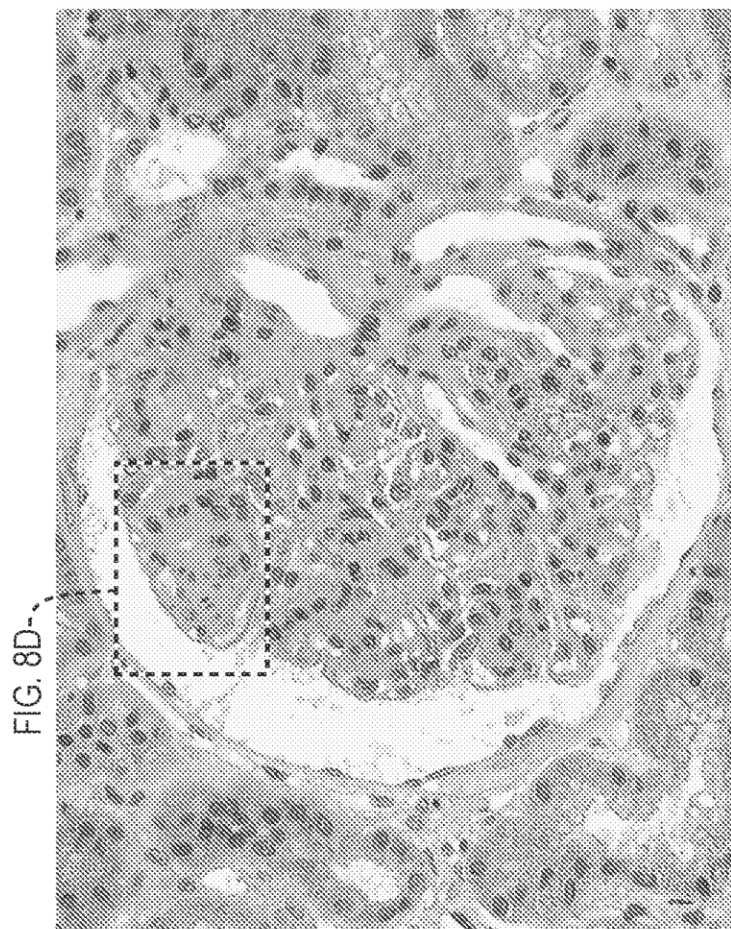
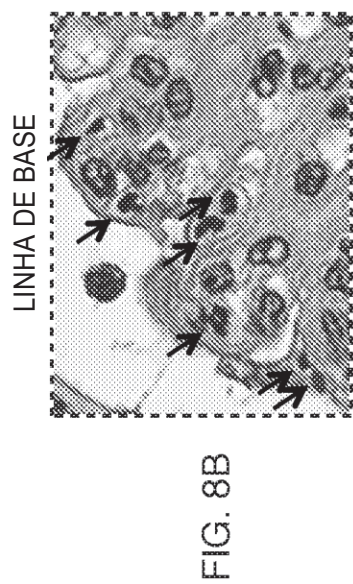
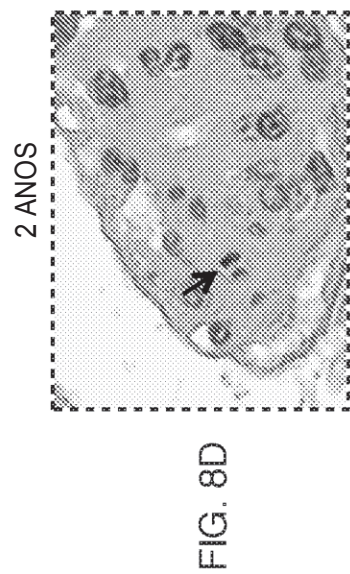
* Técnica de depuração plasmática de Iohexol

Mudanças nos parâmetros clínicos e laboratoriais durante os dois períodos de tratamento com Eculizumab (semana 0a até semana 48a e semana 0b até semana 48b) e período de repouso (semana 48a até semana 0b) como comparado com a linha de base

Semanas	0a	1	1a	12a	24a	36a	48a	0b	12b	24b	36b	48b
Marcatadores de complemento												
SC5b9 (ng/ml)	2420 [191-3330]	177 [114-207]**		345 [264-396]**	289 [225-377]**	206 [132-418]**	188 [147-262]**	2118 [1723-2635]	221 [161-238]**	142 [119-252]**	203 [139-312]**	149 [128-194]**
C3 (mg/ml)	14.5 [10.3-24.4]	13.5 [11.9-18.3]		13.8 [9.8-15.5]*	13.1 [8.9-18.7]	11.7 [9.8-15.1]	13.8 [11.3-15.4]	20.6 [11.7-31.2]*	13.4 [11.9-22.3]	13.5 [12.0-16.9]	12.5 [11.2-19.1]	11.1 [9.6-16.0]
C4 (mg/ml)	15.0 [10.3-29.4]	19.6 [12.6-26.5]*		15.2 [14.2-28.6]	19.8 [14.6-26.4]	17.5 [12.1-23.2]	17.0 [12.9-23.2]	18.5 [14.3-26.4]	19.0 [15.0-27.6]	13.4 [13.6-27.5]	18.5 [12.8-27.1]	15.8 [11.3-17.9]
Parâmetros clínicos												
Peso corporal (kg)	58.1 ± 15	58.3 ± 14		58.2 ± 12	58.1 ± 12	60.7 ± 11	59.6 ± 11	63.0 ± 10	60.8 ± 10	61.2 ± 10	60.9 ± 9	61.1 ± 9
BMI (kg/m ²)	21.5 ± 3.3	21.2 ± 3.1		21.2 ± 2.7	20.9 ± 2.8	21.5 ± 2.7	21.3 ± 2.8	22.1 ± 2.8	21.5 ± 2.7	21.6 ± 2.5	21.5 ± 2.5	21.8 ± 2.6
BP Sistólica (mmHg)	120.8 ± 14	115.8 ± 13*		116.8 ± 17	115.9 ± 16	114.3 ± 12*	118.4 ± 13	125.0 ± 16	119.2 ± 13	118.6 ± 11	120.2 ± 24	115.2 ± 14
BP Diastólica (mmHg)	74.8 ± 13	73.7 ± 12		73.7 ± 14	72.4 ± 10	70.6 ± 9	74.5 ± 15	77.5 ± 17	73.4 ± 12	75.4 ± 9	76.9 ± 16	71.4 ± 9
Parâmetros laboratoriais												
Total (mg/dl)	228.4 ± 30	231.9 ± 56		204.0 ± 33**	184.0 ± 43**	183.4 ± 27**	215.1 ± 83	241.7 ± 51	238.2 ± 59	221.2 ± 63	212.4 ± 65	214.3 ± 66
LDL (mg/dl)	148.6 ± 39	148.0 ± 61		121.1 ± 38*	111.9 ± 50**	102.4 ± 31*	135.6 ± 76	146.7 ± 48	151.3 ± 59	140.7 ± 52	134.6 ± 52	134.4 ± 58
HDL (mg/dl)	47.5 ± 13	55.2 ± 34		54.5 ± 20*	49.0 ± 13	53.3 ± 23	48.4 ± 16	48.3 ± 19	51.1 ± 24	42.8 ± 16	48.1 ± 26	48.7 ± 21
Razão LDL/HDL	3.45 ± 1.6	3.36 ± 1.7		2.56 ± 1.1*	2.53 ± 1.4*	2.40 ± 1.4*	3.26 ± 2.4	3.91 ± 2.3	3.76 ± 2.6	3.81 ± 2.0	3.29 ± 1.5	3.35 ± 2.0
Triglicérides séricos (mg/dl)	103 [77-231]	107 [89-153]		112 [101-156]	113 [82-142]	118 [51-154]	108 [58-158]	113 [69-158]	114 [91-215]	118 [80-155]	119 [85-181]	85 [59-145]
Glicose sanguínea (mg/dl)	88.3 ± 10	74.4 ± 10**		79.6 ± 7	93.5 ± 17	82.1 ± 6.8	87.7 ± 9	90.6 ± 7.2	79.8 ± 9.7	86.5 ± 9.1	78.0 ± 11.3	86.6 ± 6.4
Hemoglobina (g/dl)	11.3 ± 1.7	11.3 ± 2.1		12.0 ± 1.6*	11.3 ± 1.9	12.1 ± 1.9**	11.7 ± 2.1	11.3 ± 1.8	11.9 ± 1.8*	11.6 ± 1.6	12.3 ± 1.8**	11.5 ± 1.7
Cálcio sérico (mg/dl)	8.94 ± 0.4	9.54 ± 3.7		7.94 ± 2.0	8.52 ± 0.3	7.77 ± 2.1	8.52 ± 0.3	8.26 ± 0.4	7.56 ± 2.0	8.31 ± 0.4	7.61 ± 2.0	8.28 ± 0.4
Fosfato sérico (mg/dl)	5.46 ± 0.7	5.52 ± 0.5		4.65 ± 1.2	4.84 ± 0.5*	4.42 ± 1.2*	5.05 ± 0.7*	5.43 ± 0.9	4.23 ± 1.2*	5.00 ± 0.8	4.26 ± 1.2**	4.92 ± 0.6
Potássio sérico (mEq/dl)	4.71 ± 0.7	4.73 ± 0.5		4.86 ± 0.7	4.51 ± 0.4	4.63 ± 0.4	4.46 ± 0.3	4.83 ± 0.5	4.76 ± 0.6	4.50 ± 0.6	4.80 ± 0.5	4.56 ± 0.8
Proteínas séricas (g/dl)	4.64 ± 0.8	4.90 ± 0.8		5.33 ± 0.5**	5.18 ± 0.4*	5.22 ± 0.6*	4.92 ± 0.6	4.64 ± 0.9	5.13 ± 0.7*	4.93 ± 0.9	5.20 ± 1.0	4.71 ± 0.9
Albumina sérica (g/dl)	2.44 ± 0.5	2.47 ± 0.5		2.87 ± 0.5**	2.72 ± 0.3*	2.83 ± 0.5*	2.65 ± 0.4	2.48 ± 0.6	2.71 ± 0.6	2.55 ± 0.6	2.76 ± 0.7	2.48 ± 0.6
Creatinina sérica (mg/dl)	1.21 ± 1.0	1.13 ± 0.9		1.06 ± 0.8	1.07 ± 0.8	1.12 ± 1.0	1.21 ± 1.1	1.68 ± 1.8*	1.45 ± 1.2	1.54 ± 1.7	1.81 ± 2.3	1.17 ± 0.8*
Parâmetros de função renal												
GFR média (ml/min/1.73 m ²)	78.0 [30.7-91.5]	83.1 [32.7-112.2]		90.1 [37.7-23.3]**	90.1 [37.7-23.3]**	-	80.1 [29.2-137.7]	75.8 [38.5-110.2]	-	69.9 [24.4-102.9]	-	70.2 [40.3-114.1]
GFR estimada (ml/min/1.73 m ²)	125.9 [37.3-162.8]	130.2 [39.2-162.1]		133.8 [47.1-154.8]	133.8 [47.1-154.8]	-	133.1 [41.4-159.9]	110.1 [30.0-156.0]*	-	124.1 [34.3-155.8]	-	90.4 [57.4-152.4]**
Proteinúria (g/24 h)	6.03 [4.84-12.4]	4.5 [3.6-11.9]*		4.83 [3.63-5.36]*	3.74 [3.17-4.40]**	3.43 [3.10-5.42]**	5.06 [3.09-5.76]*	7.02 [4.26-9.49]	5.60 [2.38-7.24]	6.06 [3.40-8.10]	6.43 [3.77-7.39]	7.79 [2.11-8.43]
Albuminúria (µg/min)	3199 [2302-5650]	2609 [1710-5005]		2861 [1993-3771]	1920 [1386-2020]*	1921 [1407-2333]	2685 [1707-3773]	2839 [1891-4491]	1513 [916-3081]	3391 [1993-3969]	3112 [2029-5684]	3461 [1998-3921]
Natruress (mEq/24 horas)	107 [93-171]	156 [137-167]		152 [113-167]	138 [124-162]	126 [110-158]	140 [109-164]	153 [132-173]	117 [101-142]	155 [96-197]	126 [115-155]	119 [99-152]
Fosfatúria (mg/24 horas)	617 [407-663]	651 [447-703]		535 [485-597]	607 [550-736]	579 [450-659]	508 [428-776]	608 [539-625]	553 [420-678]	544 [479-591]	561 [470-570]	570 [505-683]
Ureia urinária (g/24 horas)	18.2 [13.6-22.2]	19.1 [16.2-22.0]		16.6 [14.0-18.5]	17.3 [15.1-22.9]	17.1 [11.5-20.5]	15.4 [14.0-20.5]	16.5 [16.2-17.3]	17.4 [14.7-19.4]	15.8 [14.2-19.2]	15.7 [15.6-17.6]	15.2 [14.4-17.1]
Depuração fracionária de albumina	238 [117-580]	126 [76-432]**		85 [60-140]**	85 [60-140]**	-	171 [25 to 264]*	243 [93 to 436]	-	252 [61 to 449]	-	352 [42 to 685]
Depuração fracionária de IgG	42.3 [22.6-195.8]	24.7 [13.4-144.5]**		14.6 [12.7-28.4]**	14.6 [12.7-28.4]**	-	32.0 [4.9-68.1]*	50.3 [16.9-148.5]	-	59.2 [12.4-137.7]	-	121.6 [6.4-320.6]

Os dados são média ± SD ou média [IC95%], *t-student ou Teste dos sinais vs linha de base (0a); *p<0.05, **p<0.01

FIG. 7



Leucócitos endocapilares (neutrófilos)



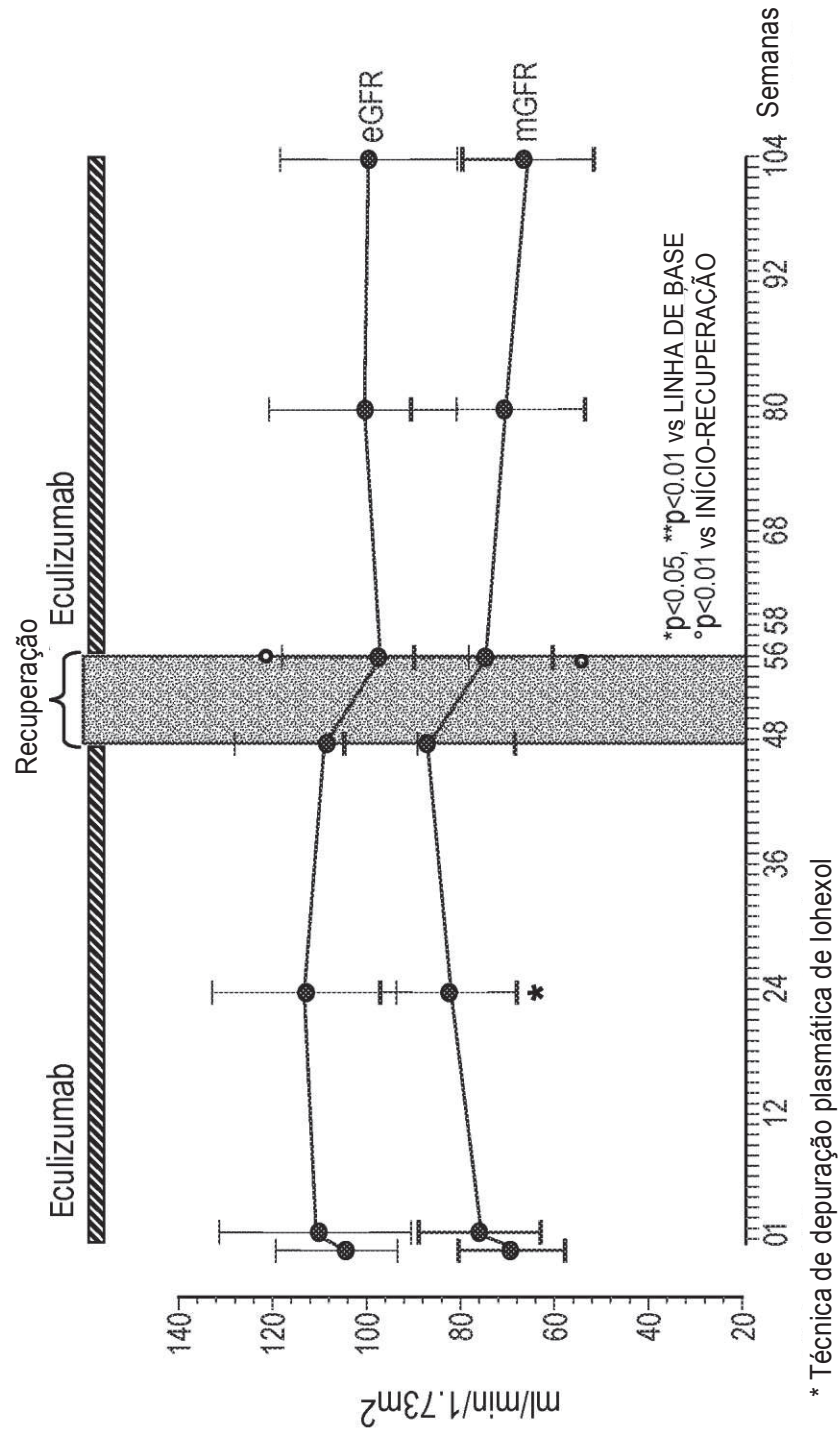
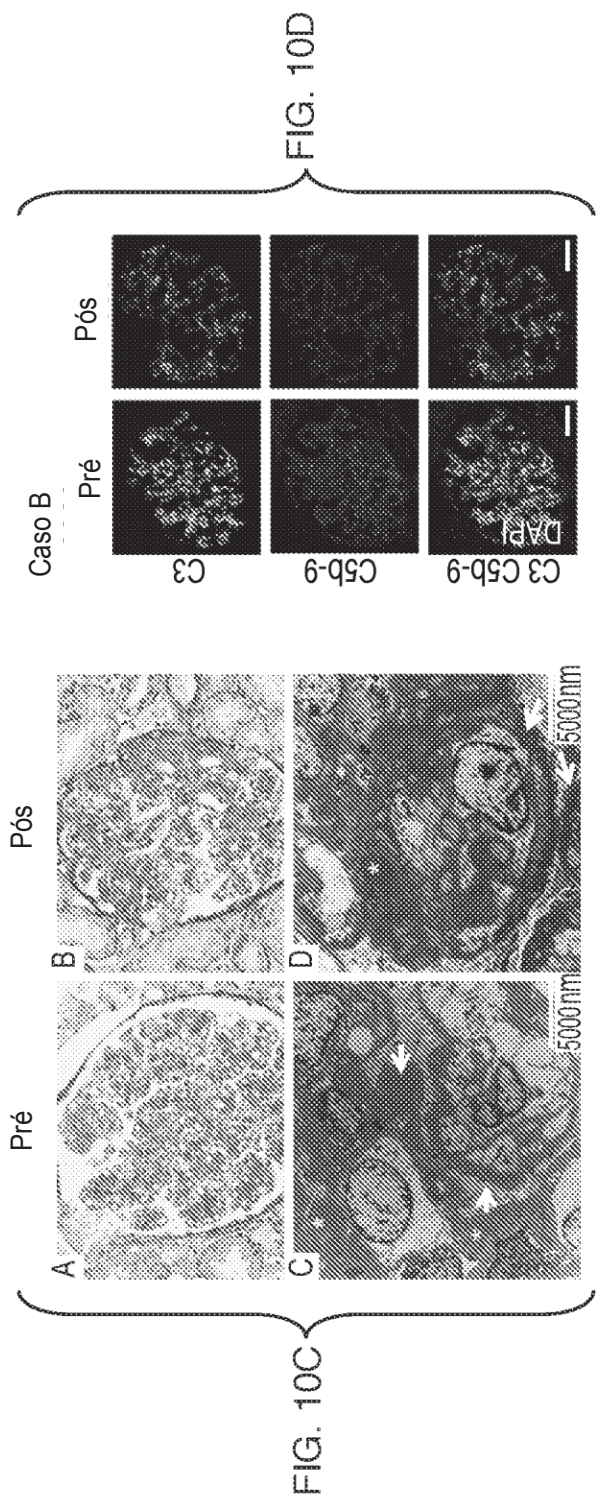
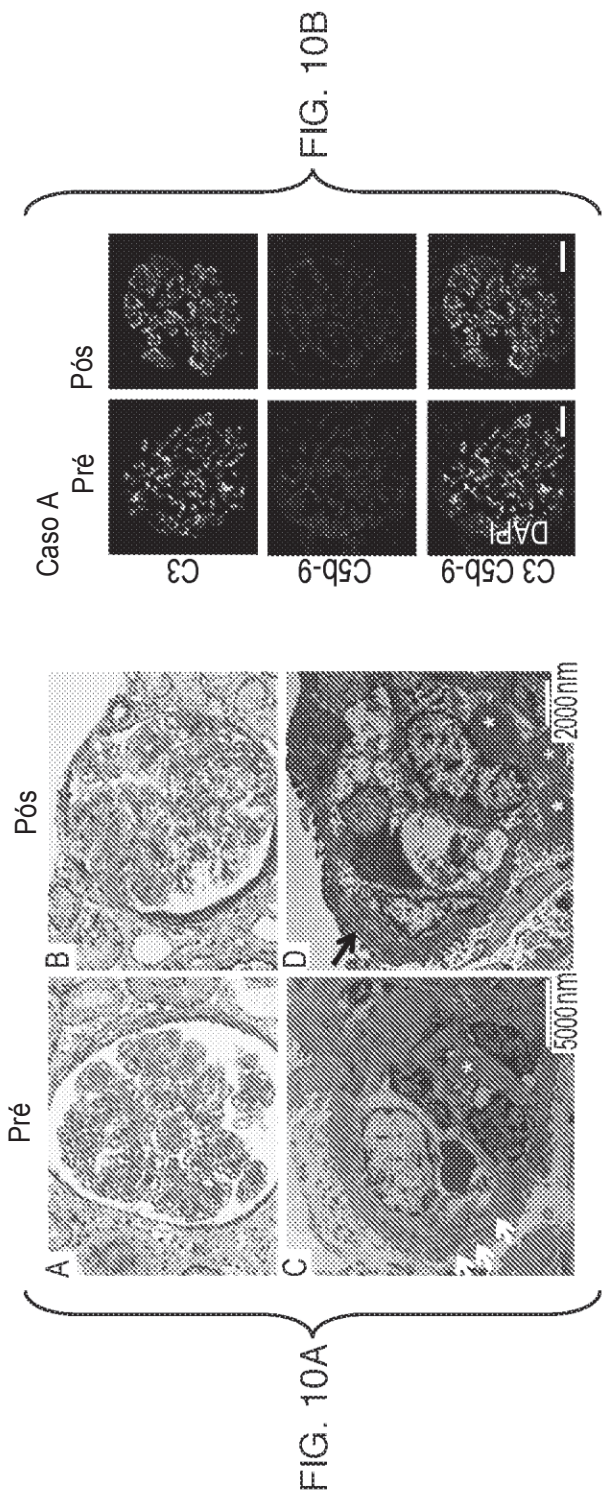


FIG. 9



RESUMO

“DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-C5 PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA”

São providos métodos para o tratamento clínico de glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN) pela administração de um anticorpo anti-C5 ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: P208582_Listagem de Sequencias.txt
- Data de Geração do Código: 02/04/2020
- Hora de Geração do Código: 16:09:25
- Código de Controle:
 - Campo 1: 5EB441082D758AF3
 - Campo 2: 3238F39BC747E29C