

5 **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIC-C5 PARA EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS
MEMBRANOPROLIFERATIVA**

SOLICITUDES RELACIONADAS

10 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. No. 62/652,615, presentada día 4 de abril de 2018, y de la solicitud provisional de EE.UU. No. 62/568,060, presentada el día 4 de octubre de 2017. La totalidad del contenido de las solicitudes mencionadas se incorpora al presente documento como referencia.

15 **LISTADO DE SECUENCIAS**

La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se ha enviado de manera electrónica en formato ASCII, y se incorpora en su totalidad en la presente como referencia. Dicha copia ASCII, creada el día 27 de septiembre de 2018, se denomina AXJ-201PC_SL.txt y su tamaño es de 33104 bytes

20

ANTECEDENTES

La glomerulonefritis membranoproliferativa (conocida también como “GNMP”) es una causa anormal de nefritis crónica que puede ocurrir a personas de cualquier edad, principalmente en niños y jóvenes adultos (ver, p. ej., Alchi B., *et al.*, *Pediatr. Nephrol.* (2010) 25:1409-1418). La GNMP se diagnostica sobre la base de una patrón de lesión glomerular que puede ser secundaria a un grupo heterogéneo de enfermedades y puede ser secundaria a una infección crónica (hepatitis C y B, infección bacteriana, micótica y parasitaria), enfermedad autoinmune (SLE, y ocasionalmente el síndrome de Sjogren, artritis reumatoide y trastornos mixtos del tejido conectivo), tumores malignos (gammapatía monoclonal, linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica) o pueden ser primarios (ver, p. ej., Sethi S., *et al.*, *Semin. Nephrol.* 2011; 31:341-8).

La GNMP representa aproximadamente 7 a 10 % de la totalidad de los casos de glomerulonefritis confirmada por biopsia, y es la tercera o cuarta causa principal de la enfermedad renal terminal (ERT) entre la glomerulonefritis primaria. Las características comunes de la GNMP en microscopía de campo claro incluyen la hiper celularidad mesangial, la proliferación endocapilar y remodelación de la pared capilar (con la formación de contornos dobles); de los cuales todos resultan en la acentuación lobular de los mechones glomerulares. Estos cambios derivan de la deposición de inmunoglobulinas, factores de complemento o ambos en el mesangio glomerular y a lo largo de las paredes capilares glomerulares (ver, p. ej., Sethi S., *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2012; 366(12):1119-31).

5 La hiperactivación del sistema del complemento desempeña un papel principal en la patogénesis de la GNMP a través de la vía clásica activada por complejos inmunes y a través de la vía alternativa (ver, p. ej., Fakhouri F., *et al.*, Nat. Rev. Nephrol., 2010; 6:494-499). La desregulación de la vía alternativa da como resultado productos de complemento activados, incluyendo C3b y factores de complemento terminales, que se entregan indiscriminadamente
10 a todas las superficies celulares, incluyendo la superficie capilar glomerular, en la que esta deposición desencadena la inflamación con el desarrollo posterior de la GNMP (ver, p. E., Fervenza FC, *et al.*, Nephrol. Dial Transplant 2012; 27: 4288-4294).

Normalmente se observa disminución persistente de los niveles séricos de complemento C3, C4 o ambos en pacientes con GNMP. Los niveles bajos de complementos
15 C3 y de C4 son más comunes en la GNMP mediada por inmunocomplejos, mientras que los niveles bajos de C3 y C4 normales son más comunes en la disfunción de vías alternativas, particularmente en la fase aguda. Un nivel normal de C3 no descarta la disfunción de la vía alternativa (ver, p. ej., Sethi S, Fervenza FC., N. Engl. J. Med., 2012; 366 (12): 1119-31).

Se han reportado formas familiares para todos los tipos de GNMP, que sugieren que
20 las anomalías genéticas pueden desempeñar un papel predisponente a la enfermedad. Las anormalidades adquiridas y genéticas asociadas con la hiperactivación del sistema del complemento en la GNMP primaria incluyen anticuerpos para proteínas reguladoras del complemento [convertasa C3 (factor nefrótico C3), factor H, factor I, factor B], mutaciones en el complemento y en las proteínas reguladoras del complemento (C3, Factor H, Factor I,
25 MCP, CFHR 5, CFHR 3-1) (ver, p. ej., Bomback *et al.*, Nat. Rev. Nephrol., 2012; 8,634-642; y Servais A, *et al.*, Kidney Int., 2012 82, 454-464) y variantes de alelos (Factor H, C3, MCP) (ver, p. ej., Sethi S., *et al.*, Kidney Int., 2012 82, 465-473).

La presentación clínica y el curso son extremadamente variables: desde una disminución de la función renal benigna y lentamente progresiva a rápidamente progresiva, y
30 la mayoría de los pacientes con fenotipo nefrótico/nefrótico progresan a ERT (ver, o. Ej., Sethi S, Fervenza FC., N. Engl. J Med., 2012; 366 (12): 1119-31). La enfermedad recurrente también es una característica común (30-65 %) en pacientes con GNMP que reciben un trasplante renal (Lorenz EC, *et al.*, Kidney Int., 2010; 77: 721-8).

En pacientes con GNMP secundaria, el tratamiento debe tener como objetivo lograr la
35 remisión de la enfermedad primaria (infección, enfermedad autoinmune, discrasia hematológica). Los pacientes con función renal normal, sin sedimento urinario activo y con proteinuria de rango no nefrótico pueden tratarse de manera conservadora con bloqueo de angiotensina II para controlar la presión sanguínea y reducir la proteinuria (ver, p. ej., Ruggenenti P, *et al.*, Lancet 1999; 354: 359-364).

5 En cuanto a aquellos con GNMP primaria con el fenotipo nefrótico-nefrótico, se han intentado numerosos regímenes terapéuticos, incluyendo el uso de corticosteroides e inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, ciclosporina, rituximab), anticoagulantes, trombolíticos, plasmaféresis e intercambio de plasma (ver, p. ej., Alchi B, Jayne D., *Pediatr. Nephrol.* (2010) 25:1409-1418). Si bien la terapia con corticosteroides
10 parece ser efectiva en niños, no existe evidencia de que los esteroides sean efectivos para modificar la progresión de la enfermedad en adultos con GNMP idiopática (ver, p. ej., Tarshish P, *et al.*, *Pediatr. Nephrol.* 1992; 6:123-30). El anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20 rituximab se ha utilizado para intentar agotar las células B responsables de producir C3NeF, pero los resultados hasta ahora han sido limitados (ver, p. ej., Smith R, *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18:2247-2456).

La falta de ensayos aleatorizados y controlados, y la comprensión actual de que múltiples procesos patogénicos conducen a la GNMP hacen que sea imposible dar recomendaciones sólidas de tratamiento en esta población de pacientes, en particular para aquellos con formas primarias y enfermedades más graves. Por consiguiente, es un objeto de
20 la presente invención proveer métodos mejorados para tratar pacientes con GNMP.

RESUMEN DE LA INVENCION

En el presente documento se proporcionan composiciones y métodos para tratar GNMP en un paciente humano, que comprenden administrar al paciente un anticuerpo anti-
25 C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En una realización, el anticuerpo anti-C5, o el fragmento de unión a antígeno de este, se administra (o es para administración) de acuerdo con un régimen de dosificación clínica particular (es decir, con una cantidad de dosis particular y de acuerdo con un programa de dosificación específico).

En una realización, la GNMP es la “GNMP mediada por inmunocomplejos” (GNMP
30 mediada por IC). En otra realización, la GNMP es la “GNMP mediada por complemento” (p. ej., una Glomerulopatía C3” (también conocida como “C3G”). En una realización, la Glomerulopatía C3 es la enfermedad de depósitos densos (EDD) o glomerulonefritis C3.

Un ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el Eculizumab, que comprende cadenas pesadas y livianas que tienen secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 11 y 12, respectivamente, o
35 fragmentos de unión a antígeno y sus variantes. En otras realizaciones, el anticuerpo comprende las CDR de las cadenas pesada y liviana o regiones variables del Eculizumab. En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH del Eculizumab que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 7, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL del Eculizumab que tiene la secuencia establecida en

5 la SEQ ID NO: 8. En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que tiene la secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6 respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende las regiones VH y VL que tienen las secuencias de aminoácidos
10 establecidas en la SEQ ID NO: 7 y la SEQ ID NO: 8, respectivamente.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo BNJ441 (también conocido como ALXN1210) que comprende las cadenas pesada y liviana que tienen las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 14 y 11, respectivamente, o fragmentos de unión a antígeno y sus variantes. En otras realizaciones, el anticuerpo comprende las regiones determinantes de
15 complementariedad de las cadenas pesada y liviana (CDR) o regiones variables (VR) del anticuerpo BNJ441. En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena pesada (VH) del anticuerpo BNJ441 que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 12, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable (VL) de la cadena liviana del anticuerpo BNJ441 que tiene la secuencia
20 mostrada en la SEQ ID NO: 8. En otra realización, el anticuerpo comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente.

En otra realización, el anticuerpo comprende las regiones VH y VL que tienen las
25 secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 12 y en la SEQ ID NO: 8, respectivamente.

En otra realización, el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada como se establece en la SEQ ID NO: 13.

En otra realización, el anticuerpo comprende una región constante Fc humana variante
30 que se une al receptor Fc neonatal humano (FcRn), en donde la región constante Fc CH3 humana variante comprende sustituciones Met-429-Leu y Asn-435-Ser en los residuos correspondientes a la metionina 428 y asparagina 434, cada uno en el sistema de numeración de la UE.

En otra realización, el anticuerpo comprende las secuencias de cadena pesada CDR1,
35 CDR2 y CDR3 como se establece en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en las SEQ ID N°: 4, 5 y 6, respectivamente, y una región constante Fc humana variante que se une al receptor Fc neonatal humano (FcRn), en donde la región constante Fc CH3 humana variante

5 comprende sustituciones Met-429-Leu y Asn-435-Ser en los residuos correspondientes a metionina 428 y asparagina 434.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo BNJ421 (también conocido como ALXN1211) que comprende cadenas pesada y liviana que tienen las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 20 y 11, respectivamente, o fragmentos de unión a antígeno y sus variantes.

10 En otra realización, el anticuerpo comprende las CDR de las cadenas pesada y liviana o regiones variables de BNJ421. En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH de BNJ421 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 12, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL de BNJ421 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 8. En otra realización, el anticuerpo comprende

15 los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende las regiones VH y VL que tienen las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 12 y en la SEQ ID NO:

20 8, respectivamente.

En otra realización, el anticuerpo compete para unirse con, y/o unirse al mismo epítipo en C5, como los anticuerpos mencionados anteriormente. En otra realización, el anticuerpo tiene al menos aproximadamente 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos de la región variable (p. ej., al menos aproximadamente 90 %, 95 % o 99 % de identidad de

25 región variable con SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 8).

Por consiguiente, en un aspecto, se proporcionan métodos para tratar a un paciente humano con GNMP, los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En una realización, el paciente es un paciente adulto que se ha determinado que tiene una GNMP confirmada por

30 biopsia, un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min por 1,73 m² y/o proteinuria de 24 horas superior a 3,5 g. En otra realización, el paciente es un paciente pediátrico que se ha determinado que tiene una GNMP confirmada por biopsia, un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min por 1,73 m² y/o proteinuria de 24 horas superior a 40 mg/h/m² (o superior 2 mg de proteína/mg de creatinina en muestras de orina por micción espontánea).

35 En una realización adicional, también se ha determinado que el paciente (por ejemplo, paciente pediátrico o adulto) tiene niveles de C3 persistentemente bajos en al menos dos evaluaciones consecutivas y/o niveles de sC5b9 persistentemente altos (> 1000 ng/ml) en al menos dos anteriores evaluaciones consecutivas

5 En una realización, la dosis de anticuerpo anti-C5, o fragmento de unión a antígeno, es una dosis fija. Por ejemplo, el anticuerpo anti-C5, o su antígeno de unión a antígeno, se puede administrar en una dosis fija de 300 mg, 900 mg o 1200 mg. En ciertas realizaciones, los regímenes de dosificación se ajustan para brindar la respuesta optima deseada (p. ej., una respuesta efectiva).

10 En una realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., el Eculizumab) se le administra a un paciente adulto (a) semanalmente en una dosis de 900 mg durante cuatro semanas y (b) una vez cada 14 días $\pm$ 2 (p. ej., aproximadamente dos semanas) posteriormente en una dosis de 1200 mg. En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, (p. ej., el Eculizumab) se le administra a un paciente
15 adulto de acuerdo con un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en la que: (a) la fase de inducción comprende un período de cuatro semanas, en el que el anticuerpo anti-C5 o su fragmento de unión a antígeno se administra en una dosis de 900 mg una vez por semana; y (b) durante la fase de mantenimiento, el anticuerpo anti-C5 o su fragmento de unión a antígeno se administra una
20 vez en una dosis de 1200 mg en la quinta semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 1200 mg cada 14 $\pm$ días 2.

 En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., Eculizumab) se administra a un paciente pediátrico de acuerdo con un ciclo de administración, en el que el ciclo de administración comprende (a) una fase de inducción
25 seguida de (b) a fase de mantenimiento, en donde:

 (a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de inducción en una dosis de:

1. 900 mg una vez por semana durante cuatro semanas a un paciente con un peso $\geq$ 40 kg;
- 30 2. 600 mg una vez por semana durante dos semanas a un paciente con un peso de 30 kg a $<$ 40 kg;
3. 600 mg una vez por semana durante dos semanas a un paciente con un peso de 20 kg a $<$ 30 kg;
4. 600 mg una vez por semana durante una semana a un paciente con un peso
35 de 10 kg a $<$ 20 kg;
5. 300 mg una vez por semana durante una semana a un paciente con un peso de 5 kg a $<$ 10 kg; y

 (b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de mantenimiento en una dosis de:

- 5 1. 1200 mg en la quinta semana del ciclo de administración, seguido
posteriormente de 1200 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso
 ≥ 40 kg;
- 10 2. 900 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido
posteriormente de 900 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso < 40 kg;
3. 600 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido
posteriormente de 600 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso de
20 kg a < 30 kg;
- 15 4. 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido
posteriormente de 300 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso de
10 kg a < 20 kg; o
5. 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido
posteriormente de 300 mg cada tres semanas, a un paciente con un peso de
5 kg a < 10 kg.

20 En otra realización, se proveen métodos para tratar un paciente pediátrico humano con
GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de
unión a antígeno, que comprende secuencias de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 como
establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana
CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el
25 método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida
de (b) una fase de mantenimiento, en donde el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a
antígeno, se administra en una dosis de:

- a) 900 mg una vez por semana durante cuatro semanas durante la fase de inducción,
1200 mg en la quinta semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de
30 1200 mg cada dos semanas durante la fase de mantenimiento, a un paciente con peso
 ≥ 40 kg;
- b) 600 mg una vez por semana durante dos semanas durante la fase de inducción, 900
mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 900
mg cada dos semanas durante la fase de mantenimiento a un paciente con peso de 30
35 kg a < 40 kg
- c) 600 mg una vez por semana durante dos semanas durante la fase de inducción, 600
mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 600
mg cada dos semanas durante la fase de mantenimiento, a un paciente con peso de 20
kg a < 30 kg;

- 5 d) 600 mg una vez por semana durante una semana durante la fase de inducción, 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 300 mg cada dos semanas durante la fase de mantenimiento, a un paciente con peso de 10 kg a < 20 kg;
- 10 e) 300 mg una vez por semana durante una semana durante la fase de inducción, 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 300 mg cada tres semanas durante la fase de mantenimiento, a un paciente con peso de 5 kg a < 10.

En otra realización, se proporcionan métodos para tratar a un paciente humano pediátrico con un peso ≥ 40 kg con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

- 20 (a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de inducción en una dosis de 900 mg una vez por semana durante cuatro semanas; y
- (b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno se administra durante la fase de mantenimiento en una dosis de 1200 mg en la quinta semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 1200 mg cada dos semanas.
- 25

En otra realización, se proporcionan métodos para tratar un paciente humano pediátrico con un peso de 30 kg a <40 kg con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

- 35 (a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de inducción en una dosis de 600 mg una vez por semana durante dos semanas; y

- 5 (b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno se administra durante la fase de mantenimiento en una dosis de 900 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 900 mg cada dos semanas.

En otra realización, se proporcionan métodos para tratar un paciente humano pediátrico con un peso de 20 kg a <30 kg con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno que comprende las secuencias de la
10 cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

- 15 (a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de inducción en una dosis de 600 mg una vez por semana durante dos semanas; y
(b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno se administra durante la fase de mantenimiento en una dosis de 600 mg en la tercera semana del ciclo de
20 administración, seguido posteriormente de 600 mg cada dos semanas.

En otra realización, se proporcionan métodos para tratar un paciente humano pediátrico con un peso de 10 kg a <20 kg con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente,
25 y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

- (a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de inducción en una dosis de 600 mg una vez por semana durante una
30 semana; y
(b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno se administra durante la fase de mantenimiento en una dosis de 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 300 mg cada dos semanas.

En otra realización, se proporcionan métodos para tratar un paciente humano pediátrico con un peso de 5 kg a <10 kg con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno que comprende las secuencias de la
35 cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5

5 y 6, respectivamente, en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende
(a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

- (a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la
fase de inducción en una dosis de 300 mg una vez por semana durante una
semana; y
- 10 (b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno se administra durante la
fase de mantenimiento en una dosis de 300 mg en la segunda semana del ciclo de
administración, seguido posteriormente de 300 mg cada tres semanas.

En otra realización, se proporciona un método para tratar a un paciente humano adulto
con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento
15 de unión a antígeno, que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3
establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana
CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6 respectivamente,

en donde se ha determinado que el paciente tiene una GNMP confirmada por biopsia, un
aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min por 1,73 m² y/o proteinuria de 24 horas superior
20 a 3,5 g en adultos, y

en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de
inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

- (a) la fase de inducción comprende un período de cuatro semanas, en donde el
anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra en una dosis de
25 900 mg una vez por semana; y
- (b) durante la fase de mantenimiento, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a
antígeno, se administra una vez en una dosis de 1200 mg en la quinta semana del ciclo
de administración, seguido posteriormente de 1200 mg cada 14 días $\pm$ 2.

En otra realización, se proporciona un método para tratar un paciente pediátrico
30 humano con
GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de
unión a antígeno, que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3
establecidas en las SEC ID NO: 1, 2 y 3, respectivamente, y las secuencias de la cadena ligera
CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente,

35 en donde se ha determinado que el paciente tiene una GNMP confirmada por biopsia,
un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min por 1,73 m² y/o proteinuria de 24 horas
que excede 40 mg/h/m² en niños (o que excede 2 mg proteína/mg de creatinina en muestras
de orina por micción espontánea en niños), y

5 en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

(a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de inducción en una dosis de:

1. 900 mg una vez por semana durante cuatro semanas a un paciente con un
10 peso ≥ 40 kg;
2. 600 mg una vez por semana durante dos semanas a un paciente con un
 peso de 30 kg a < 40 kg;
3. 600 mg una vez por semana durante dos semanas a un paciente con un
 peso de 20 kg a < 30 kg;
- 15 4. 600 mg una vez por semana durante una semana a un paciente con un peso
 de 10 kg a < 20 kg;
5. 300 mg una vez por semana durante una semana a un paciente con un peso
 de 5 kg a < 10 kg; y

(b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la
20 fase de mantenimiento en una dosis de:

1. 1200 mg en la quinta semana del ciclo de administración, seguido
 posteriormente de 1200 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso ≥ 40
 kg;
2. 900 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido
25 posteriormente de 900 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso < 40
 kg;
3. 600 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido
 posteriormente de 600 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso de 20
 kg a < 30 kg;
- 30 4. 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido
 posteriormente de 300 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso de 10
 kg a < 20 kg; o
5. 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido
 posteriormente de 300 mg cada tres semanas, **a un paciente con un peso de 5**
35 **kg a < 10 kg.**

En otra realización, se administra 2400 mg o 3000 mg de anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., BNJ441) a un paciente con un peso ≥ 40 a < 60 kg. En otra realización, se administra 2700 mg o 3300 mg de anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., BNJ441) a un paciente con un peso ≥ 60 a < 100 kg. En otra

5 realización, se administra 3000 mg o 3600 mg de anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., BNJ441) a un paciente con peso ≥ 100 kg.

En otra realización, se administra 2400 mg o 3000 mg de anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., BNJ441) durante uno o más ciclos de administración. En una realización, el ciclo de administración es de 26 semanas. En una realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., BNJ441) se administra una vez en el Día 1 del ciclo de administración, una vez en el día 15 del ciclo de administración y, posteriormente, cada ocho semanas.

En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., BNJ441) se administra:

15 (a) una vez en el Día 1 del ciclo de administración en una dosis de: 2400 mg a un paciente con un peso ≥ 40 kg a < 60 kg, 2700 mg a un paciente con un peso ≥ 60 a < 100 kg, o 3000 mg a un paciente con un peso ≥ 100 kg;

(b) en el Día 15 del ciclo de administración y, posteriormente, cada ocho semanas en una dosis de

20 3000 mg a un paciente con un peso ≥ 40 kg a < 60 kg, 3300 mg a un paciente con un peso ≥ 60 a < 100 kg, o 3600 mg a un paciente con un peso ≥ 100 kg.

En otra realización, se proporciona un método para tratar a un paciente humano adulto con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente,

25 en donde se ha determinado que el paciente tiene una GNMP confirmada por biopsia, un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min por 1,73 m² y/o proteinuria de 24 horas superior a 3,5 g, y

30 en donde el método comprende un ciclo de administración y, en donde el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra:

(a) una vez en el Día 1 del ciclo de administración en una dosis de: 2400 mg a un paciente con un peso ≥ 40 kg a < 60 kg, 2700 mg a un paciente con un peso ≥ 60 a < 100 kg, o 3000 mg a un paciente con un peso ≥ 100 kg;

35 (b) en el Día 15 del ciclo de administración y, posteriormente, cada ocho semanas en una dosis de

3000 mg a un paciente con un peso ≥ 40 kg a < 60 kg, 3300 mg a un paciente con un peso ≥ 60 a < 100 kg, o 3600 mg a un paciente con un peso ≥ 100 kg.

5 En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante al 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 o 60 semanas. En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis años. En otra realización, el anticuerpo anti-C5,
10 o su fragmento de unión a antígeno, se administra cronológica y continuamente.

 Los anticuerpos anti-C5, o sus fragmentos de unión a antígeno, se pueden administrar al paciente a través de cualquier medio adecuado. En una realización, los anticuerpos se formulan para administración intravenosa. En una realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra a un paciente humano adulto mediante infusión
15 intravenosa durante un período de 25 minutos a 45 minutos. En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno del mismo, se administra a un paciente humano adulto mediante infusión intravenosa durante un período que no excede las dos horas. En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra a un paciente humano pediátrico, entre los 12 años de edad y menor de 18 años de
20 edad, mediante infusión intravenosa durante un período que no excede las dos horas. En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra a un paciente humano pediátrico menor de 12 años mediante infusión intravenosa durante un período que no excede las cuatro horas.

 Adicionalmente, al paciente se le puede administrar uno o más agentes terapéuticos
25 adecuados previo a la administración de los anticuerpos anti-C5, o de sus fragmentos de unión a antígeno. Por ejemplo, en una realización, al paciente se le administra una vacuna antimeningocócica previo al tratamiento con el anticuerpo anti C-5 o su fragmento de unión a antígeno. En otra realización, al paciente se le administra uno o más antibióticos previos al tratamiento con el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno.

30 Previo al tratamiento con los anticuerpos anti-C5, o sus fragmentos de unión a antígeno, el paciente puede exhibir una o más características particulares, entre otras, "proteinuria" (presencia de proteína de la sangre a la orina), "hematuria" (sangre en la orina), cambios en el estado mental (p. ej., disminución del estado de alerta o disminución de la concentración), orina turbia, oscura o espumosa, disminución del volumen de orina,
35 disminución de los niveles séricos del complemento C3 o C4, aumento de los niveles de sC5b9 (p. ej., > 1000 mg/ml) y/o inflamación de cualquier parte del cuerpo.

 La eficacia de los métodos de tratamiento que aquí se proveen se puede evaluar utilizando cualquier medio adecuado. Los pacientes de acuerdo con los métodos revelados en la presente experimentan preferiblemente mejora en al menos un síntoma de la GNMP.

5 Por ejemplo, el tratamiento puede producir al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en una reducción o cese de proteinuria y/o de hematuria, remisión completa o parcial de la GNMP, disminución de la inflamación, función renal mejorada y parámetros hemodinámicos renales, y/o niveles basales del C3, C4 y/o sC5b9.

10 En otra realización, el tratamiento reduce la proteinuria de 24 horas en la semana 4 (1 mes), 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) o semana 48 (12 meses) en comparación con el valor basal. En una realización particular, el tratamiento reduce la proteinuria de 24 horas en la semana 24 (6 meses) en comparación con el valor basal. En otra realización particular, el
15 tratamiento reduce la proteinuria de 24 horas en la semana 48 (12 meses) en comparación con el valor basal. En una realización, los tratamientos reducen la proteinuria en aproximadamente un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o más en comparación con ningún tratamiento.

En otra realización, el tratamiento da como resultado una remisión completa o parcial
20 de GNMP. En otra realización, el tratamiento produce un cambio hacia niveles normales de la proporción de albúmina/creatinina en la orina, de la creatinina sérica, del aclaramiento de creatinina, de las proteínas totales en suero, de la albúmina sérica, los niveles de colesterol LDB, LAD y triglicéridos, de la concentración de hematocritos o de la hemoglobina. En otra realización, el tratamiento mejora uno o más parámetros funcionales renales seleccionados
25 del grupo que consiste en la tasa de filtración glomerular (TFG) (p. ej., según lo evaluado por la medición del aclaramiento plasmático de Iohexol), aclaramiento fraccional de albúmina, IgG, sodio, potasio, e índice de resistividad renal (p. ej., según lo evaluado mediante evaluación de ultrasonido).

Además se proporcionan kits que incluyen una composición farmacéutica que
30 contiene un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, como el Eculizumab, el BNJ441 o el BNJ421, y un portador farmacéuticamente aceptable, en una cantidad terapéuticamente efectiva adaptada para su uso en los métodos aquí descritos.

En una realización, el kit comprende una dosis de un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, que comprende: las secuencias de la cadena pesada CDR1,
35 CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3, respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6; e instrucciones de cómo utilizar el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno en cualquiera de los métodos aquí descritos.

5 En otra modalidad el kit comprende una dosis de un anticuerpo anti-C5, o su
fragmento de unión a antígeno, que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1,
CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y las
secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5
y 6; e instrucciones de cómo utilizar el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a
10 antígeno en cualquiera de los métodos aquí descritos.

También se proveen anticuerpos anti-C5, o sus fragmento de unión a antígeno, para
su administración de acuerdo con un régimen de dosificación clínica particular (p. ej., en una
cantidad de dosis particular y de acuerdo con un programa de dosificación específico).

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La Figura 1 es un diagrama de flujo que representa el programa de visita de estudio.

La Figura 2 es un diagrama de flujo que representa la inscripción del paciente.

Las Figuras 3A y 3B representan los niveles de sC5b9 (Figura 3A) y la excreción de
proteínas en orina durante 24 horas (Figura 3B) durante el curso del tratamiento (1 año), la
20 recuperación (3 meses) y la fase de extensión (1 año).

Las Figuras 4A y 4B representan los niveles de excreción de albúmina urinaria en
suero durante 24 horas (Figura 4A) y la tasa de filtración glomerular (Figura 4B) durante el
curso del tratamiento (1 año), la recuperación (3 meses) y la fase de extensión (1 año).

Las Figuras 5A y 5B representan los niveles de sC5b9 (Figura 5A) y la excreción de
25 proteínas en orina durante 24 horas (Figura 5B) durante el curso del tratamiento (1 año), la
recuperación (3 meses) y la fase de extensión (1 año) para un individuo que aparentemente
“no responde” al tratamiento.

Las Figuras 6A y 6B representan los niveles de excreción de albúmina urinaria en
suero durante 24 horas (Figura 6A) y la tasa de filtración glomerular (Figura 4B) durante el
30 curso del tratamiento (1 año), la recuperación (3 meses) y la fase de extensión (1 año) para un
individuo que aparentemente “no responde” al tratamiento.

La Figura 7 establece los cambios en los parámetros clínicos y de laboratorio durante
los dos períodos de tratamiento con eculizumab (semana 0a a semana 48a y semana 0b a
semana 48b) y el período de lavado (semana 48a a semana 0b), en comparación con el valor
35 basal.

Las Figuras 8A-8D representan la histología del individuo que aparentemente “no
responde” al inicio tratamiento (punto de referencia) (Figuras 8A y 8B) y a los 2 años
(Figuras 8C y 8D).

La Figura 9 representa las tasas de filtración glomerular estimadas (TFGe) y medidas (TFGm) durante el curso del tratamiento (1 año), la recuperación (3 meses) y la fase de extensión (1 año) para los pacientes tratados con eculizumab.

Las Figuras 10A-10D son hallazgos representativos de biopsia renal pre y pos tratamiento de dos pacientes diagnosticados con GNMP mediada por IC.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Definiciones

Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" o "paciente" es un paciente humano (p. ej., un paciente pediátrico o adulto que tiene glomerulonefritis membranoproliferativa).

Como se usa en este documento, el término "glomerulonefritis" se refiere a la inflamación de los glomérulos (estructuras del riñón, que ayudan a filtrar los desechos y fluidos de la sangre para formar orina).

Como se usa en este documento, "Glomerulonefritis membranoproliferativa" (también conocida como "GNMP", "glomerulonefritis mesangiocapilar" o "GNMC") es una forma de glomerulonefritis causada por una respuesta inmune anormal. Los depósitos de anticuerpos que se acumulan en una parte de los riñones llamada membrana basal glomerular (que ayuda a filtrar los desechos y el exceso de líquido de la sangre). El daño a esta membrana afecta la capacidad del riñón para crear orina normalmente. Puede permitir que la sangre y las proteínas se filtren a la orina. Si se filtra suficiente proteína en la orina, el líquido puede escaparse de los vasos sanguíneos hacia los tejidos del cuerpo, lo que produce edema (p. ej., inflamación). Los productos de desecho de nitrógeno también pueden acumularse en la sangre (también conocida como "azotemia"). Los síntomas incluyen, pero no se limitan a, "proteinuria" (fuga de proteínas de la sangre a la orina), "hematuria" (sangre en la orina), cambios en el estado mental (p. ej., disminución del estado de alerta o disminución de la concentración), orina turbia, oscura o espumosa, disminución del volumen de orina, disminución de los niveles séricos del complemento C3 o C4, aumento de los niveles de sC5b9 (p. ej., > 1000 mg/ml) y/o inflamación de cualquier parte del cuerpo).

La GNMP es una causa poco frecuente de nefropatía proteinúrica crónica (la incidencia es de ~ 5 por millón de personas por año) que puede ser primaria o secundaria al virus de la hepatitis C y otras infecciones, enfermedades autoinmunes y tumores malignos (ver, Marina Noris, *et al.*, American Journal of Kidney Diseases, Volumen 66, Número 2, agosto de 2015, páginas 359–375). El inicio de la GNMP puede ocurrir desde la infancia hasta la edad adulta tardía. La presentación clínica es variable y varía desde hematuria

5 asintomática y proteinuria hasta síndrome nefrítico agudo, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica o incluso glomerulonefritis de progresión rápida que resulta en enfermedad renal terminal.

La GNMP se caracteriza por la hiper celularidad mesangial y la expansión de la matriz, con engrosamiento de los capilares glomerulares (con la formación de contornos
10 dobles), interposición de leucocitos y células mesangiales, y síntesis de nueva MBG que resulta en la acentuación lobular de los mechones glomerulares (ver, Marina Noris, *et al.* al., American Journal of Kidney Diseases, Volumen 66, Número 2, agosto de 2015, páginas 359–375). Este patrón de lesión resulta de la deposición de complejos inmunes y/o factores del complemento en el mesangio glomerular y a lo largo de las paredes capilares glomerulares y
15 se reconoce fácilmente por microscopía de luz e inmunofluorescencia.

Tradicionalmente, sobre la base de los hallazgos de la microscopía electrónica, la GNMP se clasificó como tipo I, con depósitos subendoteliales electro densos; tipo II (también llamada "enfermedad de depósitos densos" o "EDD"), con depósitos intramembranosos altamente electro densos; y tipo III, con depósitos subendoteliales y subepiteliales. Sin
20 embargo, estas categorías tuvieron un valor de pronóstico limitado debido a su complejidad y la aparición de características sugestivas de más de 1 tipo en las mismas muestras de biopsia.

Se ha propuesto una nueva clasificación con base en la patogénesis y la composición de los depósitos glomerulares analizados por microscopía de inmunofluorescencia. La GNMP asociada con depósitos sustanciales de inmunoglobulina se ha denominado "GNMP
25 mediada por inmunocomplejos" ("GNMP mediada por IC") y se asocia comúnmente con infecciones crónicas o enfermedades autoinmunes (véase Marina Noris, *et al.*, American Journal of Kidney Diseases, Volumen 66, Número 2, agosto de 2015, páginas 359–375). En estas formas secundarias, la caracterización cuidadosa de los depósitos a menudo puede ayudar a identificar la causa subyacente. Los depósitos de cadenas livianas IgM, IgG, C3 y κ y λ se encuentran normalmente en la GNMP asociada con la infección por el virus de la hepatitis C. También se observan inmunoglobulinas múltiples y proteínas del complemento (IgG, IgM, IgA, C1q, C3 y cadenas livianas κ y λ) en la GNMP asociada con enfermedades autoinmunes. Sin embargo, la inmunoglobulina monotípica con restricción de la cadena liviana κ y λ se observa en la GNMP asociada con la gammapatía monoclonal. Se ha
30 considerado que la GNMP mediada por inmunocomplejos incluye la mayoría de los casos de GNMP tipos I y III según la clasificación anterior, con microscopía electrónica que normalmente revela depósitos mesangiales y subendoteliales y, en algunos casos, depósitos intramembranosos y subepiteliales.

5 Los casos de GNMP que presentan una tinción glomerular C3 clara con
inmunoglobulinas ausentes o escasas se consideran "GNMP mediada por complemento" y se
conocen como "glomerulopatía C3" (también conocida como "C3G"). La C3G es menos
común que la GNMP mediada por inmunocomplejos, tiene una prevalencia de
10 aproximadamente 1-2 casos por millón de habitantes y se divide aún más en función de la
calidad de los depósitos observados en los glomérulos en la microscopía electrónica. La
EDD se diagnostica en casos con depósitos osmiófilos altamente electrodensos que se
encuentran normalmente dentro de la membrana basal glomerular (MBG). Estos depósitos se
extienden a lo largo de la parte central de la MBG, pero también pueden afectar a la región
subendotelial y subepitelial. Los depósitos globulares aparecen en el mesangio y en
15 aproximadamente la mitad de los pacientes con EDD, también se ven en la cápsula de
Bowman y la membrana basal tubular.

Los casos de C3G que carecen de los depósitos electrodensos de EDD se denominan
"glomerulonefritis C3". En la glomerulonefritis C3, los depósitos tienen localización
subendotelial y a veces subepitelial e intramembranosa, características morfológicas que
20 probablemente se asemejan a los tipos I y III de la GNMP. Por lo tanto, con la excepción de
EDD, la microscopía electrónica no puede distinguir entre la GNMP mediada por
inmunocomplejos y la C3G.

Sin embargo, la microscopía de inmunofluorescencia no siempre puede confirmar un
diagnóstico porque las inmunoglobulinas pueden estar presentes en los glomérulos de
25 pacientes con C3G. Pequeñas cantidades de inmunoglobulina pueden quedar atrapadas en
áreas de esclerosis o en podocitos de pacientes con enfermedades glomerulares proteinúricas,
y aproximadamente un tercio de los pacientes con EDD tienen tinción de IgG glomerular.
Por lo tanto, una clasificación posterior más amplia de C3G propuesta por un informe de
consenso reciente sugirió incluir todos los casos que tienen una tinción de microscopía de
30 inmunofluorescencia dominante de C3 de 2 o más órdenes de magnitud mayor que cualquier
otro reactivo inmune (utilizando una escala de 0-3). Incluso con esta clasificación más
amplia, una proporción sustancial (20 %) de pacientes con EDD no se clasificaría con C3G.
En cambio, la tinción aislada para C3 en microscopía de inmunofluorescencia puede
observarse en casos de glomerulonefritis postinfecciosa. Por lo tanto, el problema de la
35 clasificación de GNMP aún no se ha resuelto por completo (ver, Marina Noris, *et al.*,
American Journal of Kidney Diseases, Volumen 66, Número 2, agosto de 2015, páginas 359–
375).

5 La alta variabilidad de la presentación y curso clínicos probablemente se deba a diferencias en la patogénesis de la enfermedad, la lesión histológica en el riñón y el momento del diagnóstico (que se basa en una biopsia renal) en relación con el curso clínico.

II. Anticuerpos anti-C5

10 Los anticuerpos anti-C5 descritos en el presente documento se unen al complemento del componente C5 (p. ej., C5 humano) e inhiben la escisión de C5 en fragmentos C5a y C5b. Los anticuerpos anti-C5 (o dominios VH/VL derivados de estos) adecuados para su uso en la invención pueden generarse usando métodos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, se pueden usar anticuerpos anti-C5 reconocidos en la técnica. También se pueden usar anticuerpos que compiten con cualquiera de estos anticuerpos reconocidos en la técnica para unirse a C5.

15 El término "anticuerpo" describe polipéptidos que comprenden al menos un sitio de unión a antígeno derivado del anticuerpo (p. ej., la región VH/VL o Fv, o CDR). Los anticuerpos incluyen formas conocidas de anticuerpos. Por ejemplo, el anticuerpo puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo biespecífico o un anticuerpo quimérico. El anticuerpo también puede ser un Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, Affibody®, nanoanticuerpo cuerpo o un anticuerpo de dominio. El anticuerpo también puede ser de cualquiera de los siguientes isótopos: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD e IgE. El anticuerpo puede ser un anticuerpo natural o puede ser un anticuerpo que ha sido alterado (por ejemplo, por mutación, delección, sustitución, conjugación a un resto no anticuerpo). Por ejemplo, un anticuerpo puede incluir uno o más aminoácidos variantes (en comparación con un anticuerpo natural) que cambia una propiedad (p. ej., una propiedad funcional) del anticuerpo. Por ejemplo, se conocen numerosas alteraciones de este tipo en la técnica que afectan, por ejemplo, la vida media, la función efectora y/o las respuestas inmunes al anticuerpo en un paciente. El término anticuerpo también incluye construcciones de polipéptidos artificiales que comprenden al menos un sitio de unión a antígeno derivado de anticuerpo.

25 Un ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el Eculizumab, que comprende cadenas pesada y liviana que tienen las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 11 y 12, respectivamente, o fragmentos de unión a antígeno y sus variantes. El eculizumab (también conocido como Soliris®) se encuentra descrito en la Patente de E. E. U. U. No. 6,355,245, de las cuales sus enseñanzas se incorporan en la presente como referencia. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal el cual es un inhibidor del complemento terminal.

5 En otras realizaciones, el anticuerpo comprende las CDR de las cadenas pesada y liviana o regiones variables del Eculizumab. Por consiguiente, en una realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH del Eculizumab que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 7, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL del Eculizumab que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 8. En
10 otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6 respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende las regiones VH y VL que tienen las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID
15 NO: 7 y la SEQ ID NO: 8, respectivamente.

Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo BNJ441 que comprende las cadenas pesada y liviana que tienen las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 14 y 11, respectivamente, o fragmentos de unión a antígeno y sus variantes. El BNJ441 (también conocido como ALXN1210) se describe en la PCT/US2015/019225 y en la Patente de
20 Estados Unidos N° 9.079.949, de las cuales sus enseñanzas se incorporan en la presente como referencia. El BNJ441 es un anticuerpo monoclonal humanizado que está relacionado estructuralmente con el Eculizumab (Soliris®). El BNJ441 se une selectivamente a la proteína C5 del complemento humano, inhibiendo su escisión a C5a y C5b durante la activación del complemento. Esta inhibición evita la liberación del mediador proinflamatorio
25 C5a y la formación del complejo de ataque a membrana citolítica formadora de poros C5b-9 al tiempo que preserva los componentes proximales o tempranos de la activación del complemento (p. ej., C3 y C3b) esenciales para la opsonización de microorganismos y la eliminación de complejos inmunes.

En otras realizaciones, el anticuerpo comprende las CDR de la cadena pesada y
30 liviana o regiones variables de BNJ441. Por consiguiente, en una realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH de BNJ441 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 12, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL de BNJ441 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 8. En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena
35 pesada que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende las regiones VH y VL que tienen las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 12 y en la SEQ ID NO: 8, respectivamente.

5 Otro ejemplo de anticuerpo anti-C5 es el anticuerpo BNJ421 que comprende las cadenas pesada y liviana que tienen las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 20 y 11, respectivamente, o fragmentos de unión a antígeno y sus variantes. El BNJ421 (también conocido como ALXN1211) se describe en la PCT/US2015/019225 y en la Patente de Estados Unidos N° : 9.079.949, de las cuales sus enseñanzas se incorporan en la presente
10 como referencia.

En otras realizaciones, el anticuerpo comprende las CDR de la cadena pesada y liviana o regiones variables de BNJ421. Por consiguiente, en una realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH de BNJ421 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 12, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la
15 región VL de BNJ421 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 8. En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo
20 comprende las regiones VH y VL que tienen las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 12 y en la SEQ ID NO: 8, respectivamente.

Los límites exactos de las CDR han sido definidos de manera diferente según diferentes métodos. En algunas realizaciones, las posiciones de las CDR o las regiones marco dentro de un dominio variable de cadena pesada o liviana pueden ser como las define
25 Kabat *et al.* [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." Publicación NIH No. 91-3242, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Bethesda, MD]. En tales casos, los CDR pueden denominarse "CDR Kabat " (p. ej., "Kabat LCDR2" o "HCDR1 Kabat "). En algunas realizaciones, las posiciones de las CDR de una región variable de la cadena liviana o pesada pueden ser como las define Chothia *et al.* (1989) *Nature* 342:877-
30 883. En consecuencia, estas regiones pueden denominarse "CDR Chothia" (p. ej., "Chothia LCDR2" o "Chothia HCDR3"). En algunas realizaciones, las posiciones de las CDR de las regiones variables de la cadena liviana y pesada pueden ser como se definen mediante una definición combinada de Kabat-Chothia. En dichas realizaciones, estas regiones se pueden denominar "CDR combinadas de Kabat-Chothia". Thomas *et al.* [(1996) *Mol Immunol* 33(17/18):1389-1401] ejemplifica la identificación de los límites de los CDR de acuerdo con
35 las definiciones de Kabat y Chothia.

Los métodos para determinar si un anticuerpo se une a un antígeno proteico y/o la afinidad por un anticuerpo a un antígeno proteico son conocidos en la técnica. Por ejemplo, la unión de un anticuerpo a un antígeno proteico se puede detectar o cuantificar utilizando

5 una variedad de técnicas como la *Western blot* o electrotransferencia, *dot blot*, resonancia de plasmón superficial (p. ej., *BLIAcore system*; *Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.*), o el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés). Ver, p. ej., Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols," Humana Press (ISBN: 1588290921); Johne *et al.* (1993) *J Immunol Meth*
10 160:191-198; Jonsson *et al.* (1993) *Ann Biol Clin* 51:19-26; and Jonsson *et al.* (1991) *Biotechniques* 11:620-627.

En una realización, el anticuerpo compite para unirse con, y/o se une al mismo epítipo en C5, como los anticuerpos mencionados en el presente documento. El término "se une al mismo epítipo" con referencia a dos o más anticuerpos significa que los anticuerpos se
15 unen al mismo segmento de residuos de aminoácidos, según lo determinado por un método dado. Las técnicas para determinar si los anticuerpos se unen al "mismo epítipo en C5" con los anticuerpos aquí descritos incluyen, por ejemplo, métodos de mapeo de epítopos, tales como análisis de rayos X de cristales de antígeno: complejos de anticuerpos que proporcionan una resolución atómica del epítipo y espectrometría de masas de intercambio
20 hidrógeno/deuterio (HDX-MS). Otros métodos controlan la unión del anticuerpo a fragmentos de antígeno peptídico o variaciones mutadas del antígeno donde la pérdida de unión debido a una modificación de un residuo de aminoácido dentro de la secuencia del antígeno a menudo se considera una indicación de un componente epítipo. Además, también se pueden utilizar métodos combinatorios computacionales para el mapeo de epítopos. Estos
25 métodos se basan en la capacidad del anticuerpo de interés para aislar por afinidad péptidos cortos específicos de bibliotecas combinatorias de péptidos de presentación de fagos. Se espera que los anticuerpos que tienen las mismas secuencias VH y VL o las mismas secuencias CDR1, 2 y 3 se unan al mismo epítipo.

Los anticuerpos que "compiten con otro anticuerpo por unirse a un objetivo" se
30 refieren a anticuerpos que inhiben (parcial o completamente) la unión del otro anticuerpo al objetivo. Si dos anticuerpos compiten entre sí por la unión a un objetivo, es decir, si un anticuerpo inhibe, y hasta qué punto, la unión del otro anticuerpo a un objetivo, puede determinarse utilizando experimentos de competencia conocidos. En ciertas realizaciones, un anticuerpo compite e inhibe la unión de otro anticuerpo a un objetivo en al menos 10 %, 20
35 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % . El nivel de inhibición o competencia puede ser diferente dependiendo de qué anticuerpo es el "anticuerpo bloqueador" (es decir, el anticuerpo frío que se incubó primero con el objetivo). Los anticuerpos competidores se unen al mismo epítipo, un epítipo de superposición o a epítopos adyacentes (p. ej., como se evidencia por un impedimento estérico).

5 Los anticuerpos anti-C5, o sus fragmentos de unión a antígeno aquí descritos y usados en los métodos descritos en este documento pueden generarse usando una variedad de técnicas reconocidas en la técnica.

Los anticuerpos monoclonales pueden obtenerse mediante diversas técnicas familiares para los expertos en la materia. Brevemente, las células del bazo de un animal inmunizado con un

10 antígeno deseado se immortalizan, comúnmente por fusión con una célula de mieloma (véase, Kohler y Milstein, Eur. J. Immunol. 6: 511-519 (1976)). Los métodos alternativos de immortalización incluyen la transformación con el virus de Epstein Barr, oncogenes o retrovirus, u otros métodos bien conocidos en la técnica. Las colonias que surgen de células

15 immortalizadas individuales se seleccionan para la producción de anticuerpos de la especificidad y afinidad deseadas por el antígeno, y el rendimiento de los anticuerpos monoclonales producidos por dichas células puede mejorarse mediante diversas técnicas, incluida la inyección en la cavidad peritoneal de un huésped vertebrado. Como alternativa,

uno puede aislar secuencias de ADN que codifican un anticuerpo monoclonal o uno de sus fragmento de unión mediante el cribado de una biblioteca de ADN de células B humanas de

20 acuerdo con el protocolo general resumido por Huse, *et al.*, Science 246: 1275-1281 (1989).

III. Composiciones

También en la presente, se proporcionan composiciones que comprenden un

25 anticuerpo anti-C5 o su fragmento de unión al antígeno. En una realización, la composición comprende un anticuerpo que comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH del Eculizumab que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 7, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL del Eculizumab que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 8. En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y

30 CDR3 de la cadena pesada que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que tiene la secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6 respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende las regiones VH y VL que tienen las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 7 y la SEQ ID NO: 8, respectivamente.

35 En otra realización, el anticuerpo comprende las CDR de las cadenas pesada y liviana o regiones variables de BNJ441. En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH de BNJ441 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 12, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL de BNJ441 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 8. En otra realización, el anticuerpo comprende

5 los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende las regiones VH y VL que tienen las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 12 y en la SEQ ID NO: 8, respectivamente.

En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH de BNJ421 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 12, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL de BNJ421 que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 8. En otra realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que tiene las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende las regiones VH y VL que tienen las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 12 y en la SEQ ID NO: 8, respectivamente.

20 Las composiciones se pueden formular como una solución farmacéutica, p. ej., para la administración a un sujeto para el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con el complemento. Por lo general, las composiciones farmacéuticas incluirán un portador farmacéuticamente aceptable. Como se utiliza en el presente documento, un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a, e incluye, todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antimicóticos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares que son fisiológicamente compatibles. Las composiciones pueden incluir una sal farmacéuticamente aceptable, p. ej., una sal por adición de ácido o una sal por adición de base, azúcares, carbohidratos, polioles y/o modificadores de tonicidad.

30 Las composiciones pueden formularse según métodos estándar. La formulación farmacéutica es una técnica bien establecida, y se describe adicionalmente en, p. ej., Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20^a Edición, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel et al. (1999) "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 7^a Edición, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); y Kibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association," 3^a Edición (ISBN: 091733096X). En algunas realizaciones, una composición puede formularse, por ejemplo, como una solución tamponada en una concentración adecuada y apropiada para el almacenamiento a 2-8 °C (p. ej., 4 °C). En algunas realizaciones, una composición puede formularse para almacenamiento a una

5 temperatura inferior a 0 °C (p. ej., -20 °C o -80 °C). En algunas realizaciones, la
composición puede formularse para almacenamiento de hasta 2 años (por ejemplo, un mes,
dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve
meses, diez meses, once meses, 1 año, 1½ años o 2 años) a 2-8 °C (p. ej., 4 °C). Por lo tanto,
10 en algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento son estables en
almacenamiento durante al menos 1 año a 2-8 °C (p. ej., 4 °C).

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una variedad de formas. Estas
formas incluyen, p. ej., formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas, tales como
soluciones líquidas (p. ej., soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones,
comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma preferida depende, en
15 parte, del modo planeado de administración y aplicación terapéutica. Por ejemplo, las
composiciones que contienen una composición destinada a la administración local o
sistémica pueden estar en forma de soluciones inyectables o infusibles. En consecuencia, las
composiciones pueden formularse para la administración por un modo parenteral (p. ej.,
inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular). La “administración
20 parenteral”, “administrada parenteralmente” y otras frases gramaticalmente equivalentes,
como se usan en el presente documento, se refieren a modos de administración distintos de la
administración enteral y tópica, generalmente por inyección, e incluyen, entre otras, la
inyección e infusión intravenosa, intranasal, intraocular, pulmonar, inyección intramuscular,
intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intrapulmonar,
25 intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular,
subaracnoidea, intraespinal, epidural, intracerebral, intracraneal, intracarótida e intraesternal.

IV. Métodos de tratamiento

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar GNMP en pacientes
30 humanos (p. ej., pacientes humanos pediátricos y adultos), que comprenden administrar al
paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno de acuerdo con un
régimen de dosificación clínico particular (p. ej., en una cantidad de dosis particular de
acuerdo con un programa de dosificación específico). En una realización, la GNMP es la
“GNMP mediada por inmunocomplejos” (GNMP mediada por IC). En otra realización, la
35 GNMP es la “GNMP mediada por complemento” (p. ej., una Glomerulopatía C3” (también
conocida como “C3G”). En una realización, la Glomerulopatía C3 es la enfermedad de
depósitos densos (EDD) o glomerulonefritis C3.

Los términos "tratar" y "tratamiento", como se utilizan en el presente documento, se
refieren a medidas terapéuticas aquí descritas. Los métodos de tratamiento emplean la

5 administración a un humano de la combinación descrita en este documento para curar, retrasar, reducir la gravedad o mejorar uno o más síntomas de GNMP o a fin de prolongar la supervivencia de un sujeto más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

Como se utiliza en el presente documento, "tratamiento efectivo" se refiere al tratamiento que produce un efecto beneficioso, por ejemplo, mejora de al menos un síntoma
10 de una enfermedad o trastorno. Un efecto beneficioso puede tomar la forma de una mejora sobre el punto de referencia, es decir, una mejora sobre una medición u observación realizada antes del inicio de la terapia de acuerdo con el método. El tratamiento efectivo puede referirse al alivio de al menos un síntoma de GNMP (p. ej., proteinuria, hematuria, cambios en el estado mental (p. ej., disminución del estado de alerta o disminución de la
15 concentración), orina turbia, oscura o espumosa, disminución del volumen de orina, disminución del suero niveles del complemento C3 o C4, niveles aumentados de sC5b9 y/o inflamación de cualquier parte del cuerpo). Por ejemplo, el tratamiento puede producir al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en una reducción o cese de proteinuria y/o de hematuria, remisión completa o parcial de la GNMP, disminución de la
20 inflamación, función renal mejorada y parámetros hemodinámicos renales, y/o niveles basales del C3, C4 y/o sC5b9.

El término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un agente que proporciona el resultado biológico, terapéutico y/o profiláctico deseado. Ese resultado puede ser la reducción, mejora, paliación, disminución, retraso y/o alivio de uno o más de los síntomas o
25 causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. En un ejemplo, una "cantidad efectiva" es la cantidad de anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, probado clínicamente para aliviar al menos un síntoma de GNMP. Se puede administrar una cantidad efectiva en una o más administraciones.

En una realización, el paciente es un paciente adulto que se ha determinado que tiene
30 una GNMP confirmada por biopsia, un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min por 1,73 m² y/o proteinuria de 24 horas superior a 3,5 g. En otra realización, el paciente es un paciente pediátrico que se ha determinado que tiene una GNMP confirmada por biopsia, un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min por 1,73 m² y/o proteinuria de 24 horas superior a 40 mg/h/m² (o que excede 2 mg de proteína/mg de creatinina en muestras de orina
35 por micción espontánea). En una realización adicional, también se ha determinado que el paciente (por ejemplo, paciente pediátrico o adulto) tiene niveles de C3 persistentemente bajos en al menos dos evaluaciones consecutivas y/o niveles de sC5b9 persistentemente altos (> 1000 ng/ml) en al menos dos anteriores evaluaciones consecutivas

5 Previo al tratamiento con los anticuerpos anti-C5, o sus fragmentos de unión a antígeno, el paciente puede exhibir una o más características particulares, entre otras, "proteinuria" (presencia de proteína de la sangre a la orina), "hematuria" (sangre en la orina), cambios en el estado mental (p. ej., disminución del estado de alerta o disminución de la concentración), orina turbia, oscura o espumosa, disminución del volumen de orina, 10 disminución de los niveles séricos del complemento C3 o C4, aumento de los niveles de sC5b9 (p. ej., > 1000 mg/ml) y/o hinchazón de cualquier parte del cuerpo.

 En un aspecto, se proporcionan métodos para tratar a un paciente humano con GNMP, los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-C5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En una realización, la dosis de anticuerpo anti-C5, o 15 fragmento de unión a antígeno, es una dosis fija. Por ejemplo, el anticuerpo anti-C5, o su antígeno de unión a antígeno, se puede administrar en una dosis fija de 300 mg, 900 mg o 1200 mg. En ciertas realizaciones, los regímenes de dosificación se ajustan para brindar la respuesta optima deseada (p. ej., una respuesta efectiva).

 En una realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., 20 el Eculizumab) se le administra a un paciente adulto (a) semanalmente a una dosis de 900 mg durante cuatro semanas y (b) una vez cada 14 días $\pm$ 2 (p. ej., aproximadamente dos semanas) posteriormente en una dosis de 1200 mg. En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, (p. ej., el Eculizumab) se le administra a un paciente adulto de acuerdo con un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de 25 (b) una fase de mantenimiento, en la que: (a) la fase de inducción comprende un período de cuatro semanas, en el que el anticuerpo anti-C5 o su fragmento de unión a antígeno se administra en una dosis de 900 mg una vez por semana; y (b) durante la fase de mantenimiento, el anticuerpo anti-C5 o su fragmento de unión a antígeno se administra una vez en una dosis de 1200 mg en la quinta semana del ciclo de administración, seguido 30 posteriormente de 1200 mg cada 14 $\pm$ días 2.

 En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., Eculizumab) se administra a un paciente pediátrico de acuerdo con un ciclo de administración, en el que el ciclo de administración comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) a fase de mantenimiento, en donde:

35 (a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de inducción en una dosis de:

1. 900 mg una vez por semana durante cuatro semanas a un paciente con un peso $\geq$ 40 kg;

- 5 2. 600 mg una vez por semana durante dos semanas a un paciente con un peso de 30 kg a < 40 kg;
3. 600 mg una vez por semana durante dos semanas a un paciente con un peso de 20 kg a < 30 kg;
4. 600 mg una vez por semana durante una semana a un paciente con un peso de 10 kg a < 20 kg;
- 10 5. 300 mg una vez por semana durante una semana a un paciente con un peso de 5 kg a < 10 kg; y

(b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de mantenimiento en una dosis de:

- 15 1. 1200 mg en la quinta semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 1200 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso $\geq$ 40 kg;
2. 900 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 900 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso < 40 kg;
- 20 3. 600 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 600 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso de 20 kg a < 30 kg;
4. 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 300 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso de 10 kg a < 20 kg; o
- 25 5. 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 300 mg cada tres semanas, **a un paciente con un peso de 5 kg a < 10 kg.**

30 En otra realización, se proveen métodos para tratar un paciente pediátrico humano con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, que comprende secuencias de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 como establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el

35 método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra en una dosis de:

- a) 900 mg una vez por semana durante cuatro semanas durante la fase de inducción, 1200 mg en la quinta semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de

- 5 1200 mg cada dos semanas durante la fase de mantenimiento, a un paciente con peso ≥ 40 kg;
- b) 600 mg una vez por semana durante dos semanas durante la fase de inducción, 900 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 900 mg cada dos semanas durante la fase de mantenimiento a un paciente con peso de 30
- 10 kg a < 40 kg;
- c) 600 mg una vez por semana durante dos semanas durante la fase de inducción, 600 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 600 mg cada dos semanas durante la fase de mantenimiento, a un paciente con peso de 20
- 15 kg a < 30 kg;
- d) 600 mg una vez por semana durante una semana durante la fase de inducción, 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 300 mg cada dos semanas durante la fase de mantenimiento, a un paciente con peso de 10 kg a
- 20 < 20 kg;
- e) 300 mg una vez por semana durante una semana durante la fase de inducción, 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 300 mg cada tres semanas durante la fase de mantenimiento, a un paciente con peso de 5 kg a
- 25 < 10 .

En otra realización, se proporcionan métodos para tratar a un paciente humano pediátrico con un peso ≥ 40 kg con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

- 30 (a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de inducción en una dosis de 900 mg una vez por semana durante cuatro semanas; y
- (b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno se administra durante la fase de mantenimiento en una dosis de 1200 mg en la quinta semana del ciclo de
- 35 administración, seguido posteriormente de 1200 mg cada dos semanas.

En otra realización, se proporcionan métodos para tratar un paciente humano pediátrico con un peso de 30 kg a < 40 kg con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente,

5 y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

(a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de inducción en una dosis de 600 mg una vez por semana durante dos
10 semanas; y

(b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno se administra durante la fase de mantenimiento en una dosis de 900 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 900 mg cada dos semanas.

En otra realización, se proporcionan métodos para tratar un paciente humano pediátrico con un peso de 20 kg a <30 kg con GNMP, el método comprende administrar al paciente un
15 anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende

20 (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

(a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de inducción en una dosis de 600 mg una vez por semana durante dos
semanas; y

(b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno se administra durante la
25 fase de mantenimiento en una dosis de 600 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 600 mg cada dos semanas.

En otra realización, se proporcionan métodos para tratar un paciente humano pediátrico con un peso de 10 kg a <20 kg con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno que comprende las secuencias de la
30 cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende

(a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

(a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la
35 fase de inducción en una dosis de 600 mg una vez por semana durante una semana; y

(b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno se administra durante la fase de mantenimiento en una dosis de 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 300 mg cada dos semanas.

5 En otra realización, se proporcionan métodos para tratar un paciente humano pediátrico con un peso de 5 kg a <10 kg con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente, en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

- (a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de inducción en una dosis de 300 mg una vez por semana durante una semana; y
- 15 (b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno se administra durante la fase de mantenimiento en una dosis de 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 300 mg cada tres semanas.

En otra realización, se proporciona un método para tratar a un paciente humano adulto con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6 respectivamente,

20 en donde se ha determinado que el paciente tiene una GNMP confirmada por biopsia, un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min por 1,73 m² y/o proteinuria de 24 horas superior a 3,5 g en adultos, y

25 en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:

- (a) la fase de inducción comprende un período de cuatro semanas, en donde el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra en una dosis de 900 mg una vez por semana; y
- 30 (b) durante la fase de mantenimiento, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra una vez en una dosis de 1200 mg en la quinta semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 1200 mg cada 14 días $\pm$ 2.

En otra realización, se proporciona un método para tratar un paciente pediátrico humano con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEC ID NO: 1, 2 y 3, respectivamente, y las secuencias de la cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente,

- 5 en donde se ha determinado que el paciente tiene una GNMP confirmada por biopsia, un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min por 1,73 m² y/o proteinuria de 24 horas que excede 40 mg/h/m² en niños (o que excede 2 mg proteína/mg de creatinina en muestras de orina por micción espontánea en niños), y
- en donde el método comprende un ciclo de administración que comprende (a) una fase de inducción seguida de (b) una fase de mantenimiento, en donde:
- 10 (a) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de inducción en una dosis de:
1. 900 mg una vez por semana durante cuatro semanas a un paciente con un peso ≥ 40 kg;
 - 15 2. 600 mg una vez por semana durante dos semanas a un paciente con un peso de 30 kg a < 40 kg;
 3. 600 mg una vez por semana durante dos semanas a un paciente con un peso de 20 kg a < 30 kg;
 4. 600 mg una vez por semana durante una semana a un paciente con un peso de 10 kg a < 20 kg;
 - 20 5. 300 mg una vez por semana durante una semana a un paciente con un peso de 5 kg a < 10 kg; y
- (b) el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante la fase de mantenimiento en una dosis de:
- 25 1. 1200 mg en la quinta semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 1200 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso ≥ 40 kg;
 2. 900 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 900 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso de 30 kg a < 40 kg;
 - 30 3. 600 mg en la tercera semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 600 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso de 20 kg a < 30 kg;
 4. 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 300 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso de 10 kg a < 20 kg; o
 - 35 5. 300 mg en la segunda semana del ciclo de administración, seguido posteriormente de 300 mg cada dos semanas, a un paciente con un peso de 5 kg a < 10 kg.

5 En otra realización, se administra 2400 mg o 3000 mg de anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., BNJ441) a un paciente con un peso ≥ 40 a < 60 kg. En otra realización, se administra 2700 mg o 3300 mg de anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., BNJ441) a un paciente con un peso ≥ 60 a < 100 kg. En otra realización, se administra 3000 mg o 3600 mg de anticuerpo anti-C5, o su fragmento de
10 unión a antígeno (p. ej., BNJ441) a un paciente con peso ≥ 100 kg.

 En otra realización, se administra 2400 mg o 3000 mg de anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., BNJ441) durante uno o más ciclos de administración. En una realización, el ciclo de administración es de 26 semanas. En una realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., BNJ441) se administra una
15 vez en el Día 1 del ciclo de administración, una vez en el día 15 del ciclo de administración y, posteriormente, cada ocho semanas.

 En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno (p. ej., BNJ441) se administra:

 (a) una vez en el Día 1 del ciclo de administración en una dosis de: 2400 mg a un
20 paciente con un peso ≥ 40 kg a < 60 kg, 2700 mg a un paciente con un peso ≥ 60 a < 100 kg, o 3000 mg a un paciente con un peso ≥ 100 kg;

 (b) en el Día 15 del ciclo de administración y, posteriormente, cada ocho semanas en una dosis de

 3000 mg a un paciente con un peso ≥ 40 kg a < 60 kg, 3300 mg a un paciente con un
25 peso ≥ 60 a < 100 kg, o 3600 mg a un paciente con un peso ≥ 100 kg.

 En otra realización, se proporciona un método para tratar a un paciente humano adulto con GNMP, el método comprende administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3 respectivamente, y las secuencias
30 de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente,

 en donde se ha determinado que el paciente tiene una GNMP confirmada por biopsia, un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min por 1,73 m² y/o proteinuria de 24 horas superior a 3,5 g, y

35 en donde el método comprende un ciclo de administración y, en donde el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra:

 (a) una vez en el Día 1 del ciclo de administración en una dosis de: 2400 mg a un paciente con un peso ≥ 40 kg a < 60 kg, 2700 mg a un paciente con un peso ≥ 60 a < 100 kg, o 3000 mg a un paciente con un peso ≥ 100 kg;

5 (b) en el Día 15 del ciclo de administración y, posteriormente, cada ocho semanas en una dosis de

3000 mg a un paciente con un peso ≥ 40 kg a < 60 kg, 3300 mg a un paciente con un peso ≥ 60 a < 100 kg, o 3600 mg a un paciente con un peso ≥ 100 kg.

10 En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante al 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 o 60 semanas. En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra durante al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis años.

15 Los anticuerpos anti-C5, o sus fragmentos de unión a antígeno, se pueden administrar al paciente a través de cualquier medio adecuado. En una realización, los anticuerpos se formulan para administración intravenosa. En una realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra a un paciente humano adulto mediante infusión intravenosa durante un período de 25 minutos a 45 minutos. En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno del mismo, se administra a un
20 paciente humano adulto mediante infusión intravenosa durante un período que no excede las dos horas. En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra a un paciente humano pediátrico, entre los 12 años de edad y menor de 18 años de edad, mediante infusión intravenosa durante un período que no excede las dos horas. En otra realización, el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, se administra a un
25 paciente humano pediátrico menor de 12 años mediante infusión intravenosa durante un período que no excede las cuatro horas.

Adicionalmente, al paciente se le puede administrar uno o más agentes terapéuticos adecuados previo a la administración de los anticuerpos anti-C5, o de sus fragmentos de unión a antígeno. Por ejemplo, en una realización, al paciente se le administra una vacuna
30 antimeningocócica previo al tratamiento con el anticuerpo anti C-5 o su fragmento de unión a antígeno. En otra realización, al paciente se le administra uno o más antibióticos previos al tratamiento con el anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno.

V. Resultados

35 En el presente documento se proporcionan métodos para tratar GNMP en un paciente humano, que comprenden administrar al paciente un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno. Los síntomas de la GNMP incluyen, entre otros, proteinuria, hematuria, cambios en el estado mental (p. ej., disminución del estado de alerta o disminución de la concentración), orina turbia, oscura o espumosa, disminución del volumen de orina,

5 disminución de los niveles séricos del complemento C3 o C4, aumento de los niveles de sC5b9 (p. ej., > 1000 mg/ml) y/o inflamación de cualquier parte del cuerpo.

Se ha determinado que los pacientes (p. ej., pacientes adultos) tratados de acuerdo con los métodos revelados tienen GNMP comprobada por biopsia, un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min por 1,73 m² y/o proteinuria de 24 horas superior a 3,5 g. Se ha
10 determinado que los pacientes pediátricos tratados de acuerdo con los métodos revelados en este documento tienen GNMP probada por biopsia, un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min por 1.73 m² y/o proteinuria de 24 horas superior a 40 mg/h/m² (o que excede 2 mg proteína/mg de creatinina en muestras de orina por micción espontánea). En una
15 realización, también se ha determinado que el paciente (p. ej., paciente pediátrico o adulto) tiene niveles de C3 persistentemente bajos en al menos dos evaluaciones consecutivas y/o niveles de sC5b9 persistentemente altos (> 1000 ng/ml) en al menos dos anteriores evaluaciones consecutivas.

Los pacientes de acuerdo con los métodos revelados en la presente experimentan preferiblemente mejora en al menos un síntoma de la GNMP. Por ejemplo, el tratamiento
20 puede producir al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en una reducción o cese de proteinuria y/o de hematuria, remisión completa o parcial de la GNMP, disminución de la inflamación, función renal mejorada y parámetros hemodinámicos renales, y/o niveles basales del C3, C4 y/o sC5b9.

En una realización, el tratamiento reduce la proteinuria de 24 horas en la semana 4 (1
25 mes), 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) o semana 48 (12 meses) en comparación con el valor basal. En una realización particular, el tratamiento reduce la proteinuria de 24 horas en la semana 24 (6 meses) en comparación con el valor basal. En otra realización particular, el
30 tratamiento reduce la proteinuria de 24 horas en la semana 48 (12 meses) en comparación con el valor basal. En otra realización, los tratamientos reducen la proteinuria en aproximadamente un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o más en comparación con ningún tratamiento.

En otra realización, el tratamiento da como resultado una remisión completa o parcial
35 de GNMP. En otra realización, el tratamiento produce un cambio hacia niveles normales de la proporción de albúmina/creatinina en la orina, de la creatinina sérica, del aclaramiento de creatinina, de las proteínas totales en suero, de la albúmina sérica, los niveles de colesterol LDB, LAD y triglicéridos, de la concentración de hematocritos o de la hemoglobina. En otra realización, el tratamiento mejora uno o más parámetros funcionales renales seleccionados

5 del grupo que consiste en la tasa de filtración glomerular (TFG) (p. ej., según lo evaluado por la medición del aclaramiento plasmático de Iohexol), aclaramiento fraccional de albúmina, IgG, sodio, potasio, e índice de resistividad renal (p. ej., según lo evaluado mediante evaluación de ultrasonido).

10 **VI. Kits y formas farmacéuticas unitarias**

Además se proporcionan en el presente documento kits que incluyen una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, como el Eculizumab, y un portador farmacéuticamente aceptable, en una cantidad terapéuticamente efectiva adaptada para su uso en los métodos anteriores. Opcionalmente, los kits también pueden incluir instrucciones, p. ej., comprenden programas de administración, para permitir que un profesional (por ejemplo, un médico, enfermera o paciente) administre la composición contenida en este para administrar la composición a un paciente que tiene GNMP. El kit también incluye una jeringa.

Opcionalmente, los kits incluyen paquetes múltiples de las composiciones farmacéuticas de una sola dosis, cada una de las cuales contiene una cantidad efectiva del anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, para una sola administración de acuerdo con los métodos proporcionados anteriormente. Los instrumentos o dispositivos necesarios para administrar la(s) composición(es) farmacéutica(s) también pueden incluirse en los kits. Por ejemplo, un kit puede proporcionar una o más jeringas precargadas que contienen una cantidad del anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno.

En una realización, el kit comprende una dosis de un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, que comprende: las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 1, 2 y 3, respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6; e instrucciones de cómo utilizar el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno en cualquiera de los métodos aquí descritos.

En otra modalidad el kit comprende una dosis de un anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno, que comprende las secuencias de la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente, y las secuencias de la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 establecidas en las SEQ ID NO: 4, 5 y 6; e instrucciones de cómo utilizar el anticuerpo anti-C5, o su fragmento de unión a antígeno en cualquiera de los métodos aquí descritos.

5 Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de esta divulgación de ninguna manera, ya que muchas variaciones y equivalentes serán evidentes para los expertos en la materia al leer la presente divulgación.

El contenido de todas las referencias, entradas del Genbank, patentes y solicitudes de patentes publicadas citadas en esta solicitud se incorporan expresamente aquí como
10 referencia.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: “Estudio *EAGLE*”

Se lleva a cabo un ensayo de fase II ("Estudio *Eagle*") para explorar la eficacia de
15 Eculizumab en pacientes con hemoglobinúria paroxística nocturna, GNMP confirmada por biopsia y síndrome nefrótico.

1. Objetivos

El objetivo principal del estudio es evaluar si la terapia con Eculizumab puede reducir la proteinuria de 24 horas, considerada como un parámetro continuo, a los 6 meses (semana-
20 24) y 12 meses (semana-48) versus la línea de base.

Los objetivos secundarios incluyen evaluar: (1) si la terapia con Eculizumab puede lograr una remisión persistente, ya sea completa o parcial, del síndrome nefrótico (definido como la reducción de la excreción de proteínas en la orina de 24 horas a $< 0,3$ gramos o $< 3,5$ gramos con al menos un 50 % de reducción a partir del punto de referencia para adultos o < 40 mg/h/m² con una reducción de al menos el 50 % del punto de referencia para niños, respectivamente), (2) el efecto de la terapia con Eculizumab en las recaídas del síndrome nefrótico definido como un aumento de la excreción de proteína en la orina de 24 horas a 3,5 gramos para adultos o > 40 mg/h/m² para niños después de un período de remisión completa o parcial, (3) el efecto del tratamiento con Eculizumab en los parámetros clínicos (peso corporal, presión arterial sistólica y diastólica) y de laboratorio (proporción de albúmina/creatinina en orina, creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, proteínas totales en suero, albúmina sérica, niveles de colesterol LBD y LAD, triglicéridos, concentración de hematocrito y hemoglobina), (4) el efecto de la terapia con Eculizumab en los parámetros funcionales renales (tasa de filtración glomerular (TFG) mediante la medición del aclaramiento plasmático de Iohexol, aclaramiento fraccional de albúmina, IgG, sodio, potasio, índice de resistividad renal mediante evaluación por ultrasonido), (5) el efecto de la terapia con Eculizumab en los marcadores de actividad del complemento (C3, C4, C3a, C5a, Bb y sC5b9), (6) los cambios inmunohistoquímicos (C3, IgG, C4d, C5b-9), estructurales y ultra estructurales asociados con la remisión de proteinuria en pacientes con evidencia de
35

5 remisión completa o parcial del síndrome nefrótico, (7) el perfil de seguridad del tratamiento con Eculizumab, (8) el costo/efectividad del tratamiento del estudio, (9) y los biomarcadores de evaluación que se ensayarán en caso de un efecto significativo del tratamiento sobre la variable de eficacia primaria.

2. Pacientes

10 Los criterios de inclusión son:

- A. GNMP primara confirmada por biopsia;
- B. Aclaramiento de creatinina > 20 ml/min por $1,73m^2$;
- C. Proteinuria de 24 horas persistentemente superior a 3,5 g en adultos o superior a 40 mg/h/ m^2 en niños (o superior a 2 mg de proteína/mg de creatinina en muestras de
- 15 orina por micción espontánea en niños);
- D. Niveles de C3 persistentemente bajos en al menos dos evaluaciones consecutivas;
- E. Niveles de sC5b9 persistentemente altos (> 1000 ng/ml) en al menos dos
- F. evaluaciones anteriores consecutivas; y
- G. Consentimiento informado por escrito (por parte de los padres o tutores, en caso de
- 20 menores de edad).

Los criterios de las exclusiones son:

- A. Edad ≥ 75 años
- B. GNMP secundaria (evidencia de infección, enfermedad inmunológica incluyendo
- 25 vasculitis, enfermedades sistémicas y trastornos proliferativos);
- C. Evidencia en la evaluación de biopsia renal de cambios histológicos crónicos severos que muy poco probable podrían beneficiar de la terapia con eculizumab;
- D. Terapia concomitante con esteroides o inmunosupresores;
- 30 E. Embarazo o lactancia;
- F. Potencial de maternidad sin anticoncepción efectiva;
- G. Cualquier afección clínicamente relevante que pueda afectar la finalización de la participación en el estudio y/o confundir los resultados del estudio;
- H. Incapacidad para comprender los riesgos y beneficios potenciales del estudio; e
- 35 I. Incapacidad legal.

3. Diseño del estudio

Este es un estudio piloto de fisiopatología, prospectivo, secuencial y abierto. Los pacientes con GNMP primaria y con proteinuria de rango nefrótico persistente se inscribieron en el estudio. En todos estos pacientes, se han recolectado muestras biológicas para el

5 cribado bioquímico y genético (incluyendo anticuerpos para proteínas reguladoras del complemento, mutaciones en el complemento y en proteínas reguladoras del complemento y variantes de alelos).

Después de la evaluación inicial de la biopsia renal, recolección de orina de 24 horas, análisis de orina matutina, pruebas de laboratorio de rutina (marcadores de prueba de actividad del complemento - C3, C4, C3a, C5a, Bb y sC5b9, perfil de función renal, electroforesis de proteínas, electrolitos, perfil hepático, perfil lipídico, índice inflamatorio, hemocromo y recuento completo de células sanguíneas, plaquetas, ferritina, CPK, LDH, glucosa), tasa de filtración glomerular (TFG) y aclaramiento fraccional de IgG, albúmina y sodio, evaluación de ultrasonido con potenciador de contraste, los pacientes reciben una primera infusión intravenosa de Eculizumab.

Evaluaciones basales se preparan en la semana 24 (excluyendo biopsia renal) y en la semana 48. En la semana 48, la biopsia renal se realiza solo en pacientes con evidencia de remisión completa o parcial del síndrome nefrótico para evaluar los cambios inmunohistoquímicos (C3, C4, IgG, C5b-9), estructurales y ultra estructurales asociados con la remisión de proteinuria. Durante la fase de inducción (4 semanas) se miden semanalmente los parámetros de seguridad y los marcadores de la actividad del complemento. Durante la fase de mantenimiento (44 semanas) se miden semanalmente los parámetros de seguridad. Evaluaciones adicionales se permiten cuando se consideren clínicamente apropiadas, en particular, por razones de seguridad. Se recolectarán muestras adicionales de plasma, suero y orina, al inicio del estudio, y en las semanas 2, 4, 12, 24, 36 y 48 para su evaluación.

El cronograma de visitas de estudio es el siguiente y se muestra en la Figura 1:

Visita 1 (semana 0)

Día -3:

Los datos de referencia incluyen el consentimiento informado por escrito, los datos demográficos del paciente, la estatura, el estilo de vida, el estado civil, la educación, el estado profesional, el potencial de maternidad, antecedentes familiares, enfermedades previas y tratamientos previos, el certificado de vacunación de Neisseria Meningitidis (realizado 15 días antes de la primera infusión de Eculizumab) y certificado de vacunación contra la influenza Haemophilus (solo en niños).

Los exámenes de laboratorio incluyen análisis de creatinina, urea, sodio, potasio, calcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatasa alcalina, gamma GT, ácido úrico, colesterol total, colesterol LBD, colesterol LAD, CPK, glucosa, triglicéridos, proteína C-reactiva altamente sensible, inmunoglobulina, proteínas totales, albúmina, electroforesis de proteínas,

- 5 eritrocitos, hematocrito, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos, ferritina, LDH, PT y PTT.

La actividad del complemento se evalúa mediante los niveles de C3, C4, C3a, C5a, Bb y sC5b9.

Se realiza una prueba de embarazo para beta-Hcg.

- 10 Se realiza un análisis de orina, que incluye un análisis completo de orina y creatinina, albúmina, A/C y P/C. Específicamente, se realizan tres recolecciones de orina de 24 horas para evaluar sodio, potasio, creatinina, urea, glucosa, fósforo, proteínas totales, albúmina, aclaramiento de creatinina, A/C, P/C. Aclaración fraccionada de albúmina, IgG, sodio y potasio.

- 15 Se realiza un electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo.

El aclaramiento de Iohexol se evalúa mediante el aclaramiento plasmático de Iohexol (ml/min).

El tiempo de sangrado se evalúa para la evaluación de la biopsia.

Se evalúan los criterios de inclusión/exclusión.

- 20 Día -2:

Se realiza una biopsia renal para evaluar los cambios inmunohistoquímicos (C3, IgG, C4d, C5b-9), estructurales y ultra estructurales.

Día -1:

- 25 Se realiza una evaluación de ultrasonido para evaluar el índice de perfusión y resistividad.

Los exámenes de laboratorio de sangre seleccionados incluyen la evaluación del hemocromo y el recuento completo de células sanguíneas, creatinina, urea, sodio, potasio, GOT/AST y GPT/ALT.

Día 0:

- 30 Se realiza un examen físico y se evalúan los signos vitales/peso.

Se evalúan los criterios de inclusión/exclusión.

Se administra eculizumab

Día 1:

- 35 Los exámenes de laboratorio de sangre incluyen la evaluación del hemocromo y el recuento completo de células sanguíneas, creatinina, urea, sodio, potasio, GOT/AST y GPT/ALT.

Visita 2 (semana 1) y visita 15 (semana 24)

Se realiza un examen físico y se evalúan los signos vitales/peso.

5 Los exámenes de laboratorio incluyen análisis de creatinina, urea, sodio, potasio, calcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatasa alcalina, gamma GT, ácido úrico, colesterol total, colesterol LBD, colesterol LAD, CPK, glucosa, triglicéridos, proteína C-reactiva altamente sensible, inmunoglobulina, proteínas totales, albúmina, electroforesis de proteínas, eritrocitos, hematocrito, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos, ferritina, LDH, cistatina C.

La actividad del complemento se evalúa mediante los niveles de C3, C4, C3a, C5a, Bb y sC5b9.

El plasma y los biomarcadores se evalúan en la visita 15.

Se realiza una evaluación de ultrasonido para evaluar el índice de perfusión y resistividad.

Se realiza un análisis de orina, que incluye un análisis completo de orina y una evaluación de creatinina, albúmina, A/C y P/C. Específicamente, se realizan tres recolecciones de orina de 24 horas para evaluar sodio, potasio, creatinina, urea, glucosa, fósforo, proteínas totales, albúmina, aclaramiento de creatinina, A/C, P/C. Albúmina, IgG, aclaración fraccionada de sodio y potasio.

El aclaramiento de Iohexol se evalúa mediante el aclaramiento plasmático de Iohexol (ml/min).

Se administra eculizumab

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

Se realiza un examen físico y se evalúan los signos vitales/peso.

Los exámenes de laboratorio de sangre incluyen la evaluación del hemocromo y el recuento completo de células sanguíneas, creatinina, urea, sodio, potasio, GOT/AST y GPT/ALT.

La actividad del complemento se evalúa mediante los niveles de C3, C4, C3a, C5a, Bb y sC5b9.

Los biomarcadores se evalúan en la visita 3.

Se realiza un análisis de orina, que incluye un análisis completo de orina y una evaluación de creatinina, albúmina, A/C y P/C.

Se administra eculizumab

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)

Se realiza un examen físico y se evalúan los signos vitales/peso.

5 Los exámenes de laboratorio incluyen análisis de creatinina, urea, sodio, potasio, calcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatasa alcalina, gamma GT, ácido úrico, colesterol total, colesterol LBD, colesterol LAD, CPK, glucosa, triglicéridos, proteína C-reactiva altamente sensible, inmunoglobulina, proteínas totales, albúmina, electroforesis de proteínas, eritrocitos, hematocrito, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos, ferritina, y LDH.

Los biomarcadores se evalúan en la visita 5.

Se realiza un análisis de orina e incluye un análisis completo de orina y una evaluación de creatinina, albúmina, A/C y P/C.

Se administra eculizumab

15 La actividad del complemento se evalúa mediante los niveles de C3, C4, C3a, C5a, Bb y sC5b9 solo para la 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)

20 Se realiza un examen físico y se evalúan los signos vitales/peso.

Se administra eculizumab

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

Se realiza un examen físico y se evalúan los signos vitales/peso.

25 Los exámenes de laboratorio incluyen análisis de creatinina, urea, sodio, potasio, calcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatasa alcalina, gamma GT, ácido úrico, colesterol total, colesterol LBD, colesterol LAD, CPK, glucosa, triglicéridos, proteína C-reactiva altamente sensible, inmunoglobulina, proteínas totales, albúmina, electroforesis de proteínas, eritrocitos, hematocrito, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos, ferritina, y LDH.

30 La actividad del complemento se evalúa mediante los niveles de C3, C4, C3a, C5a, Bb y sC5b9.

Se evalúan los biomarcadores

35 Se realiza un análisis de orina e incluye un análisis completo de orina y una evaluación de creatinina, albúmina, A/C y P/C. Específicamente, se realizan tres recolecciones de orina de 24 horas para evaluar sodio, potasio, creatinina, urea, glucosa, fósforo, proteínas totales, albúmina, aclaramiento de creatinina, A/C, y P/C.

Se administra eculizumab

Visita 27 (semana 48)

Día 1:

5 Se realiza un examen físico y se evalúan los signos vitales/peso.

Los exámenes de laboratorio incluyen análisis de creatinina, urea, sodio, potasio, calcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatasa alcalina, gamma GT, ácido úrico, colesterol total, colesterol LBD, colesterol LAD, CPK, glucosa, triglicéridos, proteína C-reactiva altamente sensible, inmunoglobulina, proteínas totales, albúmina, electroforesis de proteínas, eritrocitos, hematocrito, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos, ferritina, LDH, PT, PTT y cistatina C.

La actividad del complemento se evalúa mediante los niveles de C3, C4, C3a, C5a, Bb y sC5b9.

Se realiza un análisis de orina e incluye evaluación de creatinina, albúmina, A/C y P/C. Específicamente, se realizan tres recolecciones de orina de 24 horas para evaluar sodio, potasio, creatinina, urea, glucosa, fósforo, proteínas totales, albúmina, aclaramiento de creatinina, A/C, P/C. Albúmina, IgG, aclaramiento fraccionado de sodio y potasio.

El aclaramiento de Iohexol se evalúa mediante el aclaramiento plasmático de Iohexol (ml/min).

20 El tiempo de sangrado se evalúa para la evaluación de la biopsia.

Día 2:

Se realiza una biopsia renal para evaluar los cambios inmunohistoquímicos (C3, IgG, C4d, C5b-9), estructurales y ultra estructurales (solo en pacientes con evidencia de remisión completa o parcial del síndrome nefrótico).

25 Se realiza una evaluación de ultrasonido para evaluar el índice de perfusión y resistividad.

Al final del primer año, se les hace seguimiento a los pacientes cada seis meses. Los exámenes incluyen:

- Examen físico/peso/signos vitales

30 - Exámenes de laboratorio: creatinina, urea, sodio, potasio, calcio, fósforo, GOT/AST, GPT/ALT, fosfatasa alcalina, gamma GT, ácido úrico, colesterol total, colesterol LBD, colesterol LAD, CPK, glucosa, triglicéridos, proteína C-reactiva altamente sensible, inmunoglobulina, proteínas totales, albúmina, electroforesis de proteínas, eritrocitos, hematocrito, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos, ferritina, LDH, PT y PTT;

- Evaluación de la actividad del complemento: niveles de C3, C4, C3a, C5a, Bb y sC5b9.

35 Análisis de orina: análisis completo de orina y creatinina, albúmina, A/C y P/C.;

- 5 - Tres recolecciones de orina de 24 horas: sodio, potasio, creatinina, urea, glucosa, fósforo, proteínas totales, albúmina, aclaramiento de creatinina, A/C, P/C. Albúmina, IgG, aclaración fraccionada de sodio y potasio;
- Aclaración de iohexol: Aclaramiento plasmático de Iohexol (ml/min);
- Evaluación de ultrasonido: Evaluación del índice de perfusión y resistividad.

10 4. Variables de resultado

 La variable de eficacia primaria es la reducción de la proteinuria de 24 horas. Las variables de eficacia secundarias incluyen (1) remisión completa o parcial y recaídas del síndrome nefrótico, (2) normalización (reducción a < 303 ng/ml) si los niveles plasmáticos de sC5b-9, (3) normalización en los niveles plasmáticos de otros componentes del sistema del
15 complemento que incluye, C3, C4, C3a, C5a y Bb, (4) mejora de los parámetros de función/perfusión renal, incluida la tasa de filtración glomerular (TFG) medida y estimada; aclaramiento fraccionado de albúmina, IgG, sodio y potasio; índice de resistividad renal (5) mejoría de los cambios inmunohistoquímicos renales (C3, C5b-9, IgG, IgA, IgM, C4d, C1q, cadena ligera kappa, cadena ligera lambda, CD21, C5aR) estructurales y ultra estructurales en
20 pacientes que logran remisión total o parcial del síndrome nefrótico y (6) cambios en la albúmina sérica, lípidos y otros parámetros clínicos y de laboratorio.

 Los resultados de seguridad incluyen eventos adversos graves y no graves, que incluyen reacciones agudas durante la infusión de Eculizumab, episodios infecciosos (incluyendo la meningoencefalitis).

25 Los datos de resultados y los costos de tratamiento se utilizan para los análisis de costo/efectividad.

 5. Métodos

Determinación de sC5b-9 en plasma

 La sangre se recoge en EDTA y se centrifuga a 2000xg durante 20 minutos a 4 °C. El
30 plasma se almacena a -20 °C (hasta seis meses después del muestreo) o a -80 °C. Los niveles de sC5b-9 se reevaluaron mediante un inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) disponible comercialmente en Quidel (MicroVue SC5b-9 Plus).

Tinción de inmunofluorescencia para IgG, C3 y C5b9

 Las secciones congeladas se fijan en acetona durante 10 minutos a 4 °C. Los sitios de
35 unión inespecífica se bloquean con PBS1X/BSA 3%. Posteriormente, las secciones se incuban con los siguientes anticuerpos específicos: fluoresceína isotiocianato (FITC) conjugado anti-humano C3 de conejo (1:25, Dako), FITC conjugado anti-IgG humana de conejo (1:25, Dako) y anti-C5b9 humano de conejo (1:200, Calbiochem). Para la tinción de C5b9, las secciones se incuban con anticuerpo secundario conjugado con Cy3 anti-IgG de

5 conejo de cabra (1:100, Jackson ImmunoResearch Laboratories). Los controles negativos se obtienen omitiendo el anticuerpo primario.

La evaluación es realizada por dos investigadores cegados. Se analizan al menos 10 glomérulos para cada sección y la intensidad de la señal se clasifica en una escala de 0-3 (0 = sin tinción; 1 = tinción débil; 2 = tinción de intensidad moderada; 3 = tinción fuerte).

10 *Tinción de inmunoperoxidasa para C4d*

Las secciones fijadas con Dubosq-Brasil e incrustadas en parafina se tratan con tampón citrato (ácido cítrico 10 mM, pH de 6) y proteinasa K (10 minutos a 37 °C, 20 µg/ml) para la recuperación del antígeno. Los sitios de unión inespecífica se bloquean con suero de cabra PBS1X/BSA 1 % /5 %. Luego, las secciones se incuban con el anticuerpo primario (C4d, 1:50, Pantec-Biomedica) y con el anticuerpo secundario biotinilado anti-IgG de conejo de cabra (1:150, Vector Laboratories). Las señales se vuelven a desarrollar con 3, 3'-diaminobencidina (DAB, Vector Laboratories), y las secciones se contratiñen con hematoxilina-eosina. Los controles negativos se obtienen omitiendo el anticuerpo primario.

20 Dos investigadores cegados examinan al menos 10-20 campos no superpuestos para cada sección, y la intensidad de la señal se clasifica en una escala de 0-3 (0 = sin tinción; 1 = tinción débil; 2 = tinción de intensidad moderada; 3 = tinción fuerte).

Tasa de filtración glomerular

La TFG se determina esencialmente utilizando la técnica de aclaración plasmática de iohexol. En la mañana de la evaluación de la función renal, se inyectan 5 ml de solución de iohexol (Omnipaque 300, GE Healthcare, Milán, Italia) por vía intravenosa durante 2 minutos. Se toman múltiples muestras de sangre en diferentes momentos y se miden los niveles plasmáticos de iohexol en la sangre mediante cromatografía líquida de alta resolución. El aclaramiento de iohexol se calcula según un modelo de un compartimento (CL1) mediante la fórmula: $CL1 = \text{Dosis}/AUC$, donde AUC es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo¹⁶. Luego, los espacios libres en plasma se corrigen usando la fórmula $CL = (0,9907786CL11) - (0,0012186CL12)$, y los valores de TFG se normalizan a 1,73 m² de área de superficie corporal (ASC). Este procedimiento tiene una precisión destacada en una amplia gama de funciones renales, como lo documenta la media baja del coeficiente de variación intraindividual (5,59 %) y el buen índice de reproducibilidad (6,28 %)³⁵ observado en mediciones repetidas en sujetos con insuficiencia renal casi terminal, TFG normal o incluso hiperfiltración.

6. Medicamento en investigación (MI)

El nombre del MI es Soliris® 300 mg concentrado para solución para infusión. El Soliris® (Eculizumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2/4) producido en la

5 línea celular NS0 mediante tecnología de ADN recombinante. Un vial de 30 ml contiene 300 mg de Eculizumab (10 mg/ml). Después de la dilución, la concentración final de la solución infundida es de 5 mg/ml.

Excipientes con efecto conocido: Sodio (5 mmol por vial). Los excipientes incluyen fosfato de sodio (monobásico), fosfato de sodio (dibásico), cloruro de sodio, polisorbato 80 y
10 agua para inyecciones.

Eculizumab se almacena en un refrigerador (2° C - 8 °C) y no se congela. Se almacena en el empaque original para protegerlo de la luz. Los viales de eculizumab en el empaque original se pueden retirar del almacenamiento refrigerado por un solo período de hasta 3 días. Al final de este período, el producto se vuelve a colocar en el refrigerador.
15 Después de la dilución, el medicamento se usa inmediatamente. Sin embargo, la estabilidad química y física se han demostrado durante 24 horas a 2 °C – 8 °C.

Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes son vacunados al menos 2 semanas antes de recibir Eculizumab. Los pacientes tratados con Eculizumab menos de 2 semanas después de recibir una vacuna meningocócica reciben tratamiento con antibióticos profilácticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. Los pacientes se vuelven
20 a vacunar de acuerdo con las lineamientos médicos actuales para el uso de la vacuna. Las vacunas tetravalentes contra los serotipos A, C, Y y W135 son muy recomendables, preferiblemente las conjugadas. Los pacientes para los que la vacuna está contraindicada, reciben tratamiento con antibióticos profilácticos apropiados durante todo el período de
25 tratamiento.

Los pacientes menores de 18 años se vacunan contra la *haemophilus influenzae* y contra las infecciones neumocócicas, y se adhieren estrictamente a las recomendaciones nacionales en materia de vacunación para cada grupo de edad.

El Eculizumab es administrado por un profesional de la salud y bajo la supervisión de
30 un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos y/o renales. Para la primera administración, un intensivista asiste al inicio del tratamiento y está disponible durante toda la duración de la infusión. Para todas las demás administraciones, el intensivista está disponible.

El régimen de dosificación para pacientes adultos (≥ 18 años de edad) consiste en una
35 fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento como se muestra en la Tabla 1:

Tabla 1: Régimen de dosificación para adultos

Fase inicial	900 mg de Eculizumab vía infusión intravenosa de 25-45 minutos semanalmente durante las primeras 4 semanas
Fase de mantenimiento	1200 mg de Eculizumab administrado vía infusión intravenosa de 25-45 minutos durante la quinta semana, seguido de 1200 mg de Eculizumab administrado vía infusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 días $\pm$ 2

5

En pacientes pediátricos (menores de 18años), el régimen de dosificación de Eculizumab es tal y como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Régimen de dosificación para pacientes pediátricos

Peso corporal del paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
≥ 40 kg	900 mg semanalmente x 4	1200 mg en la semana 5; luego 1200 mg cada 2 semanas
30 - <40 kg	600 mg semanalmente x 2	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanalmente x 2	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanalmente x 1	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanalmente x 1	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

10

El Eculizumab no se administra como una dosis de choque intravenosa o una inyección en bolo. El Eculizumab solo se administra mediante infusión intravenosa como se describe a continuación. Antes de la administración, la solución del Eculizumab se inspecciona de manera visual para la detección de partículas y decoloración. La reconstitución y dilución se llevan a cabo de acuerdo con las normas de buenas prácticas, particularmente en lo que concierne a la asepsia. La cantidad total del Eculizumab se extrae de las ampollitas con el uso de una jeringa estéril. La dosis recomendada se transfiere a una bolsa de infusión. El Eculizumab se diluye a una concentración final de 5 mg/ml mediante adición a la bolsa de infusión con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %), una solución inyectable de cloruro de sodio de 4,5 mg/ml (0,45 %) o 5 % de dextrosa en agua, como diluyentes. El volumen final de una solución diluida de 5 mg/ml es de 60 ml para dosis de 300 mg, 120 ml para dosis de 600 mg, 180 ml para dosis de 900 mg y 240 ml para dosis de 1200 mg. La solución es clara e incolora. La bolsa de infusión que contiene la solución diluida se agita suavemente para garantizar una mezcla completa del producto y los diluyentes. La solución diluida se deja calentar a temperatura ambiente antes de su

25

5 administración mediante exposición al aire ambiente. Cualquier porción dejada en una ampolla se desecha, ya que el producto no contiene conservantes. Cualquier medicamento que no se utilice o material de desecho se desecha de acuerdo con los requisitos locales.

La solución diluida del Eculizumab se administra mediante infusión intravenosa durante 25 a 45 minutos a través de alimentación por gravedad, una bomba tipo jeringa o una 10 bomba de infusión. No es necesario proteger la solución diluida del Eculizumab de la luz durante la administración al paciente.

Los pacientes son monitoreados durante una hora después de la infusión. Si se produce un evento adverso durante la administración del Eculizumab, la infusión se ralentiza o se detiene a discreción del médico. Si la infusión se ralentiza, el tiempo total de infusión no supera las 15 dos horas en adultos y adolescentes (de 12 años a menores de 18 años) y cuatro horas en niños menores de 12 años. Todos los pacientes permanecen en seguimiento activo hasta seis meses después de la última administración del Eculizumab. Para los pacientes con evidencia de remisión completa o parcial del síndrome nefrótico después de un año de tratamiento, la terapia con Eculizumab se continúa como uso compasivo. En el caso en que se interrumpa el 20 medicamento (efectos secundarios como infecciones graves y leucopenia, intolerancia del paciente), el paciente continúa su terapia conservadora y monitorización clínica en su centro de referencia hasta un año desde el comienzo del estudio.

Los esteroides e inmunosupresores se retiran seis meses antes de la administración del Eculizumab.

25 El fármaco del estudio es fabricado por Alexion Pharmaceuticals, Inc. El reetiquetado de los IMP es llevado a cabo por una empresa certificada. Las botellas se vuelven a etiquetar con “etiquetas desprendibles”. Al administrar el medicamento del estudio, el investigador retira la parte respectiva de la etiqueta de cada caja y las fija en el espacio provisto y en la forma apropiada.

30 7. Métodos estadísticos

Antes del bloqueo de la base de datos, se desarrolla un plan de análisis estadístico (SAP) que detalla los análisis que se describen a continuación. Los análisis se llevan a cabo con el uso de SAS (versión 9.1) o superior y el software Stata (versión 12) o superior u otro software validado. El SAP, que describe en detalle los métodos que se utilizarán para los 35 criterios de valoración principales y secundarios, sirve como árbitro final de todos los análisis estadísticos.

5 Estimación del tamaño de la muestra

Este es un estudio clínico piloto, con fines exploratorios, donde el número de participantes se basa en los pacientes disponibles, en lugar de un tamaño de muestra calculado sobre el cambio esperado en las variables de resultado consideradas.

Análisis estadístico

10 Todas las variables continuas de resultado se evalúan mediante un modelo lineal de efectos mixtos que incluirá covariables predefinidas de valores iniciales. El modelo anterior incorpora efectos aleatorios (con una matriz de covarianza no estructurada) para tener en cuenta las observaciones correlacionadas en el mismo paciente. El método de Kaplan-Meier se utiliza para los datos de supervivencia. El tiempo de supervivencia se determina desde el
15 comienzo del primer tratamiento hasta el evento de interés. En un contexto multivariable, se lleva a cabo el modelo de regresión de Cox. Se espera que la proteinuria, los triglicéridos y la duración de la proteinuria persistente muestren una distribución asimétrica y luego se transformen logarítmicamente antes de los análisis estadísticos. La tasa de la disminución de la TFG se evalúa mediante un único modelo lineal utilizando al menos tres valores de la
20 TFG, incluido el valor inicial. La correlación entre la reducción de la proteinuria en el seguimiento y la disminución de la TFG después de la administración del Eculizumab se evalúa mediante la prueba de correlación del rango de Spearman. Los datos de las características de los valores iniciales se presentan como números y porcentajes, medias y desviaciones estándar (DE), o medianas y rangos intercuartiles (IQR), según corresponda.
25 Las comparaciones entre grupos se realizan utilizando ANOVA de una vía, la prueba de Kruskal-Wallis, la prueba de ji cuadrada o la prueba de Cochran-Armitage para la tendencia, según corresponda. El problema de las comparaciones múltiples se aborda mediante el ajuste de Bonferroni. Los datos de seguimiento se expresan como medianas y rangos o IQR. La normalidad para las variables continuas se evalúa mediante el gráfico Q-Q. Todos los valores
30 de P son bilaterales.

 8. Interrupción de pacientes

Los pacientes interrumpen el estudio (1) a petición propia y sin dar razones, (2) a discreción del investigador, o (3) si se desarrollan eventos adversos (incluidas enfermedades intercurrentes), que descartan la continuación de la medicación en estudio.

35 El motivo de la interrupción se documenta en el formulario del informe del caso y en los registros médicos del paciente. Siempre que sea posible, los pacientes que interrumpirán prematuramente el tratamiento del estudio se mantienen en seguimiento activo hasta la finalización del período de observación planificado.

 9. Interrupción prematura del estudio

5 El investigador tiene derecho a suspender el estudio en cualquier momento por razones médicas y/o razones administrativas. Las razones para la interrupción se documentan adecuadamente y la información se emite de acuerdo con los requisitos locales (por ejemplo, a los comités/autoridades de ética).

10. Evento adverso

10 Un “evento adverso” es cualquier ocurrencia médica desfavorable en un paciente o paciente de investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene que tener una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo de laboratorio anormal, por ejemplo), síntoma o enfermedad asociada
15 temporalmente con el uso de un medicamento, ya sea qué se considere o no relacionado con el medicamento.

Una “reacción adversa” es cualquier respuesta indeseada e involuntaria al IMP que se relacione con cualquier dosis administrada. Se da una respuesta al medicamento cuando una relación causal entre el evento adverso y uno de los IMP es al menos una posibilidad
20 razonable.

Un “evento adverso grave” es cualquier evento médico desfavorable que a cualquier dosis:

resulta en la muerte, pone en peligro la vida de inmediato, requiere la hospitalización del paciente internado o prolongación de la hospitalización existente, resulta en una
25 discapacidad/incapacidad persistente o significativa, es una malformación congénita/defecto de nacimiento o cualquier otra condición médicamente importante.

Un evento que no cumple con las definiciones anteriores se considera “No Grave”.

Una “sospecha de reacciones adversas graves e inesperadas” (SAE) es una reacción, cuya naturaleza o gravedad no es coherente con la información aplicable del producto.

EJEMPLO 2: Resultados provisionales del “estudio Eagle”

Se llevó a cabo un ensayo de fase II para explorar la eficacia del Eculizumab en pacientes con síndrome nefrótico y GNMP confirmada por biopsia de HNP sustancialmente de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente en el Ejemplo 1.

1. Datos

35 Hasta el 24 de junio de 2015, diez pacientes incluidos tenían un conjunto completo de datos disponibles para su análisis a las 12 semanas de seguimiento (Cohorte 1). Ocho de estos diez pacientes también tenían un conjunto completo de datos disponibles para su

- 5 análisis a las 24 semanas (Cohorte 2). Las características de los valores iniciales del paciente se exponen en la Tabla 3.

Tabla 3: Características de los valores iniciales del paciente

Sexo	Hombres / Mujeres	6 / 4
Edad	Años - media (rango)	18 (13-33)
Patrón histológico	C3GN/GNMP-IC	4 / 6
Factor nefrítico circulante C3	Sí / No	4 / 6
Mutación identificada del complemento	Sí / No	2 / 8
sC3b9	mg/dl – media (IQR)	2420 (1916-3331)
Creatinina sérica	mg/dl	1,18 ± 0,9
Albúmina sérica	g/dl	2,29 ± 0,5
TFG	ml/min	69,7 ± 4,3
Proteinuria	g/2-h	7,61 ± 4,3
Terapia de inhibición ACE	Sí / No	10 / 0

Los datos son la media ± DE, si no se indica lo contrario.

10

- Los resultados de los análisis de los niveles del C5b9 sérico se informan para ambas cohortes hasta el último seguimiento disponible (12 y 24 semanas, respectivamente), junto con los datos sobre la variable de eficacia principal (excreción urinaria de proteínas de 24 horas) y otras variables de eficacia claves, que incluyen la excreción sérica urinaria de
- 15 albúmina de 24 horas, tasa de filtración glomerular (TFG) medida, aclaramiento fraccional de albúmina e IgG, creatinina sérica, albúmina, proteínas totales, colesterol total, colesterol LBD y LAD y niveles de triglicéridos, y presión arterial sistólica y diastólica. El aclaramiento plasmático de iohexol no se midió en un paciente debido a antecedentes de alergia reportados. En otro paciente, los datos aún no estaban disponibles para los análisis al
- 20 momento del presente informe. Por lo tanto, los datos sobre la TFG y los parámetros relacionados con la TFG, como el aclaramiento fraccional de albúmina e IgG, estaban disponibles para ocho pacientes de la Cohorte 1 y seis pacientes de la Cohorte 2.

- Para cada variable considerada, los datos se informaron en la inclusión (valor inicial) y en cada punto temporal disponible en el seguimiento (expresado como semana después del
- 25 valor inicial) como media, desviación estándar (DE), error estándar de la media (SEM), mediana, rango intercuartil (IQR), mínimo (Mín.) y máximo (Máx.). Las comparaciones intrapacientes fueron entre cada punto temporal frente al valor inicial. El nivel de

- 5 significación de cada comparación se informa en la parte inferior de cada tabla. No se muestran los niveles que no lograron alcanzar la significancia nominal estadística ($p \leq 0,05$).

Niveles del C5b9 sérico

- 10 En todos los pacientes, los niveles del C5b9 sérico excedieron ampliamente el límite superior del rango normal en la inclusión y se normalizaron durante todo el período de observación. La disminución del nivel sérico excedió un orden de magnitud en todos los pacientes y fue muy significativa en cada punto temporal en comparación con el valor inicial (Tabla 4).

15 **Tabla 4: C5b9 sérico (ng/ml)**

Cohorte 1 ($n=10$)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	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

Cohorte 2 ($n=8$)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	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 Valor inicial

Excreción urinaria de proteínas y albúmina de 24 horas

- 25 La excreción urinaria de proteínas de 24 horas, la variable de eficacia principal del estudio y la excreción urinaria de albúmina disminuyeron en todos los pacientes durante el período de seguimiento, con la excepción de un solo paciente que no mostró un cambio apreciable en ambos parámetros en cada punto temporal considerado en comparación con el valor inicial. La excreción urinaria de proteínas disminuyó significativamente en cada punto
- 30 temporal en ambas cohortes y la disminución fue progresiva con el tiempo hasta el último

5 seguimiento disponible (Tabla 5). La disminución en la excreción urinaria de albúmina también fue progresiva con el tiempo y alcanzó la significación nominal en la semana 1 en ambas cohortes y en la semana 24 en la Cohorte 2 (Tabla 6). El fracaso para lograr la significancia nominal en la semana 12 en ambas cohortes se explicó principalmente mediante una gran variabilidad de cambios observados frente al valor inicial.

10

Tabla 5: Excreción urinaria de proteínas de 24-h (gramos)

Cohorte 1 ($n=10$)

Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	7,61	4,31	1,36	6,03	4,84 a 12,41	3,28	14,82
Semana 1	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

Cohorte 2 ($n=8$)

Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	8,50	4,38	1,55	6,13	5,48 a 13,07	3,83	14,82
Semana 1	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 Valor inicial

15

Tabla 6: Excreción urinaria de albúmina de 24-h (mg)

Cohorte 1 ($n=10$)

Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	3726,63	1950,08	616,67	3133,67	2433,00 a 6069,00	1339,33	6781,00
Semana 1	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

Cohorte 2 ($n=8$)

Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	4186,75	1895,82	670,27	3382,67	2872,00 a 6180,17	1843,33	6781,00
Semana 1	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

5	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 Valor inicial							

Tasa de filtración glomerular

10 La TFG aumentó progresivamente en todos los pacientes de ambas cohortes. El aumento ya era evidente en la semana 1 después del tratamiento en ambas cohortes y alcanzó la significación nominal en la semana 24 en la Cohorte 2. En la Cohorte 2, el aumento de la TFG fue progresivo con el tiempo (Tabla 7).

15 **Tabla 7: Tasa de filtración glomerular ($ml/min/1,73 m^2$)**

Cohorte 1 (n=8)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	67,08	36,65	12,96	68,83	30,24 a 93,94	27,29	123,38
Semana 1	71,63	37,56	13,28	78,08	32,25 a 101,38	26,90	122,76
Cohorte 2 (n=6)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	71,23	38,71	15,80	68,83	30,73 a 105,87	29,74	123,38
Semana 1	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 Valor inicial

Aclaramiento fraccional de albúmina e IgG

20 El aclaramiento fraccional de albúmina e IgG mejoró en todos los pacientes de ambas cohortes. La disminución en ambos parámetros fue significativa en ambas cohortes en la semana 1 y en la Cohorte 2 también en la semana 24. En la Cohorte 2, la reducción en los aclaramientos fraccionales de albúmina e IgG fue progresiva con el tiempo (Tablas 8 y 9).

5 **Tabla 8: Aclaramiento fraccional de albúmina**

Cohorte 1 (<i>n</i> =8)								
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.	
Valor inicial	418,12	367,74	130,02	317,21	109,72 a 653,54	72,32	1111,69	
Semana 1	301,42*	259,42	91,72	230,57	87,10 a 500,06	38,94	737,01	
Cohorte 2 (<i>n</i> =6)								
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.	
Valor inicial	438,52	409,16	167,04	317,21	85,67 a 727,01	72,32	1111,69	
Semana 1	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 Valor inicial								

10

Tabla 9: Aclaramiento fraccional de IgG

Cohorte 1 (<i>n</i> =8)								
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.	
Valor inicial	153,54	171,99	60,81	79,51	19,32 a 292,42	10,33	435,49	
Semana 1	94,43*	99,14	35,05	52,54	15,11 a 182,87	3,93	250,46	
Cohorte 2 (<i>n</i> =6)								
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.	
Valor inicial	167,79	193,77	79,10	79,51	12,92 a 389,00	10,33	435,49	
Semana 1	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	

15

*p=0,01, ° p<0,05 vs Valor inicial

Creatinina sérica

20

Los niveles de la creatinina sérica no cambiaron considerablemente durante todo el período de estudio en ambas cohortes (Tabla 10).

5 **Tabla 10: Creatinina sérica (mg/dl)**

Cohorte 1 (n=10)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	1,18	0,94	0,30	0,68	0,50 a 1,95	0,39	3,18
Semana 1	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
Cohorte 2 (n=8)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	1,35	0,99	0,35	1,14	0,49 a 1,97	0,39	3,18
Semana 1	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

Albúmina sérica y proteínas totales

- 10 Los niveles de albúmina y proteínas totales aumentaron en todos los pacientes de
ambas cohortes, con la excepción de un paciente. El aumento fue progresivo con el tiempo
para ambas variables en ambas cohortes. En ambas cohortes, el aumento en los niveles de
albúmina sérica y proteínas totales alcanzó la significación nominal en la semana 8 en
comparación con el valor inicial y el aumento fue persistentemente significativo en todas las
15 visitas posteriores hasta el último seguimiento disponible (Tablas 11 y 12).

5 **Tabla 11: Albúmina sérica (g/dl)**

Cohorte 1 (<i>n</i> =10)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor	2,29	0,53	0,17	2,36	2,20 a 2,65	1,00	2,83
Semana	2,39	0,57	0,18	2,44	2,23 a 2,80	1,00	3,00
Semana	2,53	0,37	0,12	2,50	2,30 a 2,80	1,91	3,00
Semana	2,78*	0,33	0,10	2,91	2,57 a 3,02	2,20	3,10
Semana	2,81*	0,54	0,20	2,90	2,20 a 3,19	2,04	3,60

Cohorte 2 (<i>n</i> =8)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor	2,26	0,55	0,19	2,36	2,25 a 2,55	1,00	2,80
Semana	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	2,81*	0,54	0,20	2,90	2,20 a 3,19	2,04	3,60
Semana	3,03°	0,35	0,12	3,15	2,79 a 3,20	2,44	3,50
Semana	3,04°	0,39	0,14	3,20	2,73 a 3,31	2,36	3,50
Semana	2,75°	0,35	0,12	2,89	2,52 a 2,99	2,07	3,13

*p=0,05, ° p<0,01 vs Valor inicial

10

Tabla 12: Proteína sérica (g/dl)

Cohorte 1 (<i>n</i> =10)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor	4,56	0,77	0,24	4,65	4,40 a 5,20	2,80	5,40
Semana 1	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	5,23°	0,47	0,15	5,20	4,90 a 5,80	4,50	5,90

Cohorte 2 (<i>n</i> =8)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor	4,56	0,80	0,28	4,65	4,45 a 5,05	2,80	5,40
Semana 1	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

5 *p=0,05, ° p<0,01 vs Valor inicial

Lípidos séricos

El colesterol total y el colesterol LBD disminuyeron progresivamente en ambas cohortes durante todo el período de estudio. La disminución en el nivel del colesterol total y del colesterol LBD alcanzó la significación nominal en la semana 8 en la Cohorte 1 y en la semana 12 en la Cohorte 2 en comparación con el valor inicial. La disminución fue persistentemente significativa en todas las visitas posteriores hasta el último seguimiento disponible (Tablas 13 y 14).

15 **Tabla 13: Colesterol total (mg/dl)**

Cohorte 1 (n=10)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor	228,40	29,75	9,41	234,00	198,00 a 241,00	191,00	280,00
Semana 1	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	204,00°	33,47	10,58	194,50	177,00 a 236,00	160,00	257,00
Cohorte 2 (n=8)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor	231,00	32,63	11,54	239,50	197,50 a 251,50	191,00	280,00
Semana 1	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 Valor inicial

Tabla 14: Colesterol LBD (mg/dl)

Cohorte 1 (<i>n</i> =10)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máy.
Valor	148,60	38,68	12,23	132,50	113,00 a 179,00	111,00	219,00
Semana 1	148,00	60,51	19,14	136,00	105,00 a 193,00	54,00	251,00
Semana 4	133,86	43,94	16,61	118,00	104,00 a 158,00	84,00	217,00
Semana 8	122,63°	39,22	13,87	111,00	98,00 a 135,00	85,00	208,00
Semana	121,11°	38,05	12,68	116,00	95,00 a 150,00	65,00	185,00

Cohorte 2 (<i>n</i> =8)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máy.
Valor	157,75	38,01	13,44	148,50	128,50 a 188,50	112,00	219,00
Semana 1	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

10

°p<0,05, *p=0,01, **p<0,01 vs Valor inicial

Los niveles séricos de la LAD tendieron a aumentar en ambas cohortes durante todo el período de observación. Sin embargo, el aumento no logró alcanzar el nivel nominal en

15 cada punto temporal considerado en comparación con el valor inicial (Tabla 15).

Tabla 15: Colesterol LAD (mg/dl)

Cohorte 1 (<i>n</i> =10)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máy.
Valor	47,50	12,94	4,09	44,00	41,00 a 54,00	24,00	68,00
Semana 1	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	54,50	19,78	6,26	51,00	44,00 a 63,00	27,00	101,00

Cohorte 2 (<i>n</i> =8)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máy.
Valor	45,88	12,01	4,24	44,00	41,50 a 53,50	24,00	65,00

Semana 1	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

5

Los niveles de triglicéridos séricos no cambiaron considerablemente durante todo el período de observación (Tabla 16).

Tabla 16: Triglicéridos (mg/dl)

10

Cohorte 1 (n=10)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor	136,20	84,57	26,74	103,00	77,00 a 231,00	45,00	283,00
Semana 1	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	121,20	43,96	13,90	112,00	101,00 a 156,00	42,00	195,00

Cohorte 2 (n=8)							
Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	128,38	86,63	30,63	98,50	63,00 a 188,00	45,00	283,00
Semana 1	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

Presión arterial sistólica y diastólica

La presión arterial sistólica y diastólica no cambió considerablemente en ambas cohortes a lo largo de todo el período de estudio (Tablas 17 y 18).

Tabla 17: Presión arterial sistólica (mmHg)

Cohorte 1 (n=10)

--

Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	120,87	13,58	4,29	124,33	112,00 a 131,67	98,00	138,00
Semana 1	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

Cohorte 2 ($n=8$)

Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	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	115,42	13,49	4,77	118,17	108,17 a 120,50	93,00	136,67
Semana	119,00	17,98	6,36	115,67	108,00 a 129,83	94,33	150,67
Semana	118,71	15,46	5,47	122,67	103,50 a 129,50	98,00	140,33
Semana	120,46	17,30	6,12	121,17	104,50 a 133,33	99,00	146,67
Semana	113,25	13,59	4,81	113,33	105,67 a 124,83	88,33	130,00
Semana	116,81	18,51	6,55	115,83	105,50 a 128,50	88,33	146,50
Semana	116,00	14,51	5,13	109,67	107,50 a 129,50	96,67	138,00
Semana	118,19	21,05	7,96	116,00	103,00 a 138,33	87,67	142,67

Tabla 18: Presión arterial diastólica (*mmHg*)Cohorte 1 ($n=10$)

Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	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

Cohorte 2 ($n=8$)

Visita	Media	DE	SEM	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
Valor inicial	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	74,29	15,90	5,62	77,17	72,17 a 82,83	38,33	91,67
Semana	76,65	14,12	4,99	75,92	64,83 a 83,83	60,67	103,3
Semana	78,38	10,02	3,54	79,67	75,50 a 86,17	56,67	87,67
Semana	74,54	13,79	4,87	76,50	67,67 a 80,50	50,33	96,67
Semana	75,88	9,44	3,34	75,33	68,33 a 83,50	63,00	89,67
Semana	74,65	12,18	4,30	75,83	66,83 a 79,67	56,00	96,50
Semana	75,92	11,21	3,96	75,33	66,33 a 84,33	63,00	92,33
Semana	75,90	11,44	4,32	73,00	64,67 a 86,67	60,00	89,33

5

2. Progresión a criterios de valoración

En el momento del presente informe, dos pacientes habían alcanzado una remisión parcial (excreción urinaria de proteínas de 24-h < 3,5 gramos con una reducción de al menos 50 % en comparación con el valor inicial). El criterio de valoración se alcanzó en la semana 12. Tres pacientes adicionales se aproximaron al criterio de valoración al sexto mes, ya que su proteinuria de 24 horas había disminuido a menos de 3,5 gramos, pero la reducción aún era inferior al 50 % en comparación con el valor inicial.

3. Seguridad

El tratamiento fue generalmente bien tolerado. En ningún caso se tuvo que suspender el tratamiento y todos los pacientes completaron todas las infusiones planificadas de acuerdo con las directrices del protocolo del estudio. Se observó un episodio de hemianopsia temporal transitoria que se recuperó por completo durante dos horas durante una infusión única en un paciente y se interpretó como la manifestación clínica de un episodio emicrónico. El episodio se consideró relacionado con el tratamiento y requirió hospitalización del paciente. Se informó un episodio de dolor de cabeza transitorio en otro paciente que data de las dos primeras infusiones. Ambos episodios se consideraron no graves y se recuperaron por completo de forma espontánea. Durante las siguientes administraciones del tratamiento, la velocidad de infusión del fármaco fue más lenta y el evento ya no se repitió.

4. Discusión

El tratamiento normalizó la activación del complemento en todos los pacientes y fue seguro. La inhibición del complemento se asoció con una mejora significativa y clínicamente relevante de la proteinuria, albuminuria, filtración glomerular y función filtrante, albúmina

5 sérica y dislipidemia (una cantidad anormal de lípidos (por ejemplo, triglicéridos, colesterol y/o fosfolípidos grasos) en la sangre) en nueve de los diez pacientes incluidos en el estudio. El hecho de que el efecto del tratamiento se mantuvo con el tiempo para todos los parámetros considerados y que los cambios observados alcanzaron la significación nominal (a pesar del número relativamente pequeño de pacientes) proporciona evidencia convincente de la solidez
10 de los hallazgos del estudio. Esto se confirma aún más por el hallazgo de que dos pacientes ya habían logrado la remisión parcial del síndrome nefrótico a las 12 semanas del tratamiento y que dos pacientes adicionales se aproximaban a este criterio de valoración en la semana 24. El hallazgo de que los cambios en los niveles de la albúmina sérica (y proteínas totales) reflejaban los cambios observados en el suero total y los niveles de colesterol LBD sugiere
15 fuertemente que la mejoría de la dislipidemia estuvo mediada por la mejoría de la hipoalbuminemia, que a su vez fue sostenida por una mejor función filtrante del riñón y la proteinuria.

Un hallazgo secundario pero intrigante fue que el aumento en la TFG ya era evidente en la primera semana después de la inclusión. Aunque el cambio no logró alcanzar la
20 significación estadística, se observó de manera consistente en todos los pacientes incluidos. Por otro lado, a pesar del aumento significativo de la TFG, no se observó ningún cambio significativo en los niveles de creatinina sérica durante todo el período de estudio. Estos hallazgos confirman que la creatinina sérica es un marcador extremadamente pobre de la función renal y que pueden perderse efectos clínicamente relevantes cuando la función renal
25 se controla mediante los niveles de creatinina sérica (o fórmulas de estimación de la TFG basadas en creatinina), en particular en estudios de fisiopatología en un número relativamente pequeño de pacientes.

Es de destacar que en los nueve pacientes con respuesta, los niveles del valor inicial del C5b9 sérico excedieron ampliamente (de dos a cinco veces) el límite de inclusión (1000
30 ng/ml), mientras que el nivel del C5b9 sérico (998 ng/ml) solo se aproximó a este límite en el único paciente que no pareció beneficiarse considerablemente del tratamiento. Una interpretación plausible de los hallazgos anteriores es que en los pacientes que responden a la terapia con el eculizumab, la proteinuria y otras manifestaciones de la enfermedad se mantuvieron en gran medida por una fuerte activación del complemento, mientras que en el
35 paciente sin respuesta (aparentemente), se explicaron predominantemente por mecanismos crónicos (como el riñón remanente). Sin embargo, los datos anteriores deben interpretarse con precaución, ya que la glomerulonefritis membranoproliferativa primaria se asocia con un rápido deterioro de la función renal con el tiempo, en particular cuando la enfermedad se asocia con el síndrome nefrótico persistente. El hallazgo de que en el paciente “sin

5 respuesta”, la TFG y las otras manifestaciones clínicas de la enfermedad no cambiaron considerablemente durante el período de observación de 12 meses podría ser evidencia de algún beneficio en el tratamiento.

En conjunto, los hallazgos del estudio proporcionan evidencia convincente de un beneficio fuerte y clínicamente relevante de la terapia con eculizumab en pacientes con
10 glomerulonefritis membranoproliferativa primaria, síndrome nefrótico y activación del complemento. A largo plazo, se espera que estos efectos disminuyan y, con suerte, detengan la progresión a la enfermedad renal en etapa terminal y reduzcan o prevengan el riesgo de complicaciones del síndrome nefrótico.

15 **EJEMPLO 3: Extensión del “estudio Eagle”**

Los análisis provisionales del estudio descrito en el Ejemplo 1 (incluidos los datos y resultados discutidos en el Ejemplo 2) encontraron consistentemente que el tratamiento con Eculizumab normalizó la activación del complemento en todos los pacientes y fue seguro. La inhibición del complemento se asoció con una mejora significativa y clínicamente relevante de la
20 proteinuria, albuminuria, filtración glomerular y función filtrante, albúmina sérica y dislipidemia en nueve de los diez pacientes incluidos en el estudio.

En consecuencia, en este seguimiento extendido del estudio descrito en el Ejemplo 1, los pacientes que completan el primer período de tratamiento de 1 año y el período de recuperación de 3 meses ingresan en un segundo período de 1 año del tratamiento (tratamiento extendido del
25 Eculizumab), seguido de un segundo período de recuperación de 3 meses.

1. Objetivos

El objetivo principal de este estudio de extensión es evaluar si la reintroducción de la terapia con Eculizumab puede reducir la proteinuria de 24 horas, considerada como una variable continua, a los 6 meses (semana 24) y 12 meses (semana 48) de la extensión Eagle en
30 comparación con los valores de recuperación.

El objetivo coprincipal es evaluar si el lavado de 3 meses de la terapia con Eculizumab de 12 meses (recuperación del estudio EAGLE: período de recuperación 1) y el lavado de 3 meses del período extendido de 1 año del tratamiento con Eculizumab (período de recuperación 1) aumenta la excreción urinaria de proteína de 24 horas en relación con los niveles iniciales y
35 previos al tratamiento.

Los objetivos secundarios incluyen:

i. Evaluar si la reintroducción de la terapia con Eculizumab puede lograr nuevamente una remisión persistente, ya sea completa (definida como una reducción de la excreción urinaria de proteínas de 24 horas a $<0,3$ gramos para adultos y <4 mg/h/m² para niños) o

- 5 parcial (definida como la reducción de la excreción urinaria de proteínas de 24 horas a $<3,5$ gramos con al menos un 50 % de reducción desde el valor inicial para adultos o $<40 \text{ mg/h/m}^2$ con al menos un 50 % de reducción desde el valor inicial para niños) del síndrome nefrótico;
- ii. Evaluar el efecto de la terapia con Eculizumab en las recaídas del síndrome nefrótico definido como un aumento de la excreción urinaria de proteínas de 24 horas a $> 3,5$ gramos para adultos o $> 40 \text{ mg/h/m}^2$ para niños después de un período de remisión completa o parcial;
- 10 iii. Evaluar el efecto de la terapia con Eculizumab en los parámetros clínicos (peso corporal, presión arterial sistólica y diastólica) y de laboratorio (proporción urinaria de albúmina/creatinina, creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, proteínas séricas totales, albúmina sérica, colesterol LBD, colesterol LAD y niveles de triglicéridos, hematocrito y concentración de hemoglobina);
- 15 iv. Evaluar el efecto de la terapia con Eculizumab en los parámetros funcionales renales (tasa de filtración glomerular (TFG) medida directamente por la técnica de aclaramiento plasmático de iohexol y estimada mediante fórmulas de estimación basadas en creatinina y cistatina C, albúmina, IgG, sodio, aclaramiento fraccional de potasio, índice de resistividad renal por evaluación de ultrasonido);
- 20 v. Evaluar el efecto de la terapia con Eculizumab en los marcadores de actividad del complemento (C3, C4, C3a, C5a, Bb y sC5b9);
- vi. Evaluar el perfil de seguridad del tratamiento con Eculizumab;
- 25 vii. Evaluar el costo/efectividad del tratamiento del estudio;
- viii. Evaluar los biomarcadores que se van a probar en caso de un efecto significativo del tratamiento sobre la variable de eficacia principal.

2. Pacientes

Los criterios de exclusión reflejan los del estudio Eagle (ver Ejemplo 1). Los criterios de inclusión son los siguientes:

- A. Finalización del estudio Eagle (ver Ejemplo 1);
- B. consentimiento informado por escrito (por parte de los padres o tutores si es menor de edad) para el tratamiento extendido con Eculizumab.

3. Diseño del estudio

35 Este estudio de extensión Eagle se organiza en una fase de recuperación de 3 meses (Recuperación 1) después de completar el estudio Eagle (ver Ejemplo 1), seguido de un segundo período extendido de 1 año del tratamiento con Eculizumab y una segunda fase de recuperación de 3 meses (Recuperación 2). Diez pacientes que completan el estudio Eagle ingresan al presente estudio de extensión.

Fase de recuperación 1

Después de completar el estudio Eagle, los parámetros evaluados en la visita final del estudio Eagle se vuelven a evaluar a los 1, 2 y 3 meses después de interrumpir el eculizumab (período de recuperación). El aclaramiento fraccional de TFG, albúmina, Ig y sodio se evalúa solo al final del período de recuperación (mes 3). Después de completar el período de recuperación, los pacientes reciben la primera infusión intravenosa del Eculizumab y entran en un segundo período de tratamiento con Eculizumab de 1 año. Sin embargo, los investigadores tendrán la posibilidad de anticipar la administración del eculizumab antes de completar el período de recuperación de 3 meses en caso de eventos posiblemente relacionados con la interrupción del eculizumab que podrían ser perjudiciales para el paciente del estudio. Estos eventos pueden incluir un aumento en la excreción urinaria de proteínas de 24 horas al rango nefrótico en pacientes que habían alcanzado previamente una remisión completa y/o un aumento superior al 50 % en comparación con el nivel alcanzado al final del período del tratamiento de 1 año. Otros cambios que pueden indicar la administración anticipada del eculizumab pueden incluir aumentos de creatinina sérica (confirmados en al menos dos mediciones consecutivas) que exceden en más del 20 % los niveles de creatinina sérica observados al final del período del tratamiento u otros cambios en componentes del síndrome nefrótico que a juicio del investigador podría ser perjudicial para el paciente.

Período extendido de 1 año del tratamiento con eculizumab

Durante el período extendido de 1 año del tratamiento, los pacientes son tratados exactamente como se describe para el estudio Eagle. Las evaluaciones realizadas al final del período de recuperación se repiten en la semana 24 y en la semana 48. Durante la fase de inducción (semana 4), los parámetros de seguridad y los marcadores de la actividad del complemento se miden semanalmente. Durante la fase de mantenimiento (semana 44), los parámetros de seguridad se miden mensualmente. Se permiten evaluaciones adicionales siempre que se considere clínicamente apropiado, en particular por razones de seguridad.

Se recolectan muestras adicionales de plasma, suero y orina antes de la primera administración con Eculizumab, en las semanas 2, 4, 12, 24, 36 y 48, para las evaluaciones detalladas en la Tabla 19. Las muestras se almacenan y, en función de los hallazgos del estudio, para explorar los mecanismos de los efectos esperados del Eculizumab en las variables de eficacia principales o secundarias.

Tabla 19: Evaluaciones de biomarcadores

Propósito	Biomarcador	Matriz	Puntos temporales
-----------	-------------	--------	-------------------

Propósito	Biomarcador	Matriz	Puntos temporales
DP	C3/C4	Suero	D-3, semanas 1, 2, 3, 4, 12, 24, 36, 48 y en 3 puntos temporales mensuales después de la interrupción de la EC
DP	C5	Plasma BP100	“
DP	C5a	Plasma BP100	“
DP	sC5b-9	Plasma BP100	“
Vía alternativa del DP exploratorio	Ba, Bb	Plasma BP100	D-3, semanas 2, 4, 12, 24, 36, 48 y en 3 puntos temporales mensuales después de la interrupción de la EC
DP exploratorio Local vs Sistemático	C5a	Inhibidor de proteasa/orina	“
DP exploratorio Local vs Sistemático	C5b-9	Inhibidor de proteasa/orina	“
Vía alternativa del DP exploratorio Local vs Sistemático	Ba	Inhibidor de proteasa/orina	“
Normalización	Creatinina urinaria	Inhibidor de proteasa/orina	“
DP exploratorio	Marcadores de inflamación/activación plaquetaria o endotelial que pueden incluir, entre otros, quimiocinas o citocinas.	Suero Inhibidor de proteasa/orina Plasma BP100	“
DP exploratorio	Marcadores de inflamación/daño renal, que pueden incluir, entre otros, quimiocinas, citocinas, daño renal, molécula-1, osteopontina, cistatina C, albúmina, beta-2-microglobulina	Inhibidor de proteasa/orina	“
DP	C3	IHC	D-2, semana 48
DP	C4d	IHC	“
DP	sC5b-9	IHC	“
DP	IgG	IHC	“
DP exploratorio	Otros marcadores inflamatorios, que pueden incluir, entre otros, CD21, C5aR	IHC	“

5

Fase de recuperación 2

Después de completar el período extendido de 1 año del tratamiento con Eculizumab, los parámetros evaluados en la visita final del período extendido del tratamiento se vuelven a evaluar a los 1, 2 y 3 meses después de que se interrumpe el eculizumab (período de

5 recuperación 2). El aclaramiento fraccional de TFG, albúmina, Ig y sodio se evalúa solo al final del período de recuperación (mes 3).

4. Variable de resultados

10 Las variables de eficacia principales incluyen el cambio en la proteinuria de 24 horas, considerada como una variable continua, a los 6 meses (semana 24) y 12 meses (semana 48) de la extensión EAGLE en comparación con los valores de recuperación.

Una variable de eficacia coprincipal incluye cambios en la proteinuria de 24 horas, considerada como una variable continua, durante el primer y segundo período de
15 recuperación.

Las variables de eficacia secundarias incluyen: (1) remisión completa o parcial del síndrome nefrótico, (2) normalización (reducción a <303 ng/ml) de los niveles plasmáticos del sC5b-9, (3) normalización en los niveles plasmáticos de otros componentes del sistema del complemento, que incluyen
20 C3, C4, C3a, C5a y Bb, (4) mejoramiento de la función renal/parámetros de perfusión, incluida la tasa de filtración glomerular (TFG) medida y estimada; albúmina, IgG, aclaramiento fraccional de sodio y potasio e índice de resistividad renal; (5) cambios en la albúmina sérica, los lípidos y otros parámetros clínicos y de laboratorio.

Los resultados de seguridad incluyen eventos adversos graves y no graves, incluidas
25 reacciones agudas durante la infusión del Eculizumab, episodios infecciosos (incluida la meningoencefalitis).

Los datos de resultados y los costos del tratamiento se utilizarán para los análisis de costos/efectividad.

5. Métodos

30 Los métodos para el estudio de extensión Eagle son similares a los utilizados en el estudio Eagle (ver Ejemplo 1).

6. Medicamento en investigación (IMP)

El IMP y el protocolo de administración para el estudio de extensión Eagle son similares a los utilizados en el estudio Eagle (ver Ejemplo 1).

35 El régimen de dosificación para pacientes adultos (≥ 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas (900 mg de Eculizumab a través de una infusión intravenosa de 25 a 45 minutos cada semana durante las primeras 4 semanas) seguido de una fase de mantenimiento (1200 mg de Eculizumab administrado a través de una infusión intravenosa de

- 5 25 a 45 minutos durante la quinta semana, seguido de 1200 mg de Eculizumab administrado a través de una infusión intravenosa de 25 a 45 minutos cada 14 ± 2 días).

En pacientes pediátricos (menores de 18 años), el régimen de dosificación del Eculizumab consiste en:

Tabla 20: Régimen de dosificación pediátrica

Peso corporal del paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
≥ 40 kg	900 mg semanales x 4	1200 mg en la semana 5; luego 1200 mg cada 2 semanas
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x 2	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

10

7. Métodos estadísticos

Los métodos estadísticos para el estudio de extensión Eagle son similares a los utilizados en el estudio Eagle (ver Ejemplo 1).

8. Interrupción de pacientes

- 15 El protocolo de interrupción para el estudio de extensión Eagle refleja el protocolo descrito en el estudio Eagle (ver Ejemplo 1).

9. Interrupción prematura del estudio

El protocolo de interrupción prematura para el estudio de extensión Eagle refleja el protocolo descrito en el estudio Eagle (ver Ejemplo 1).

20

10. Evento adverso

Los criterios de los eventos adversos para el estudio de extensión Eagle reflejan los criterios descritos en el estudio Eagle (ver Ejemplo 1).

EJEMPLO 4: Resultados de la extensión del “estudio Eagle”

- 25 Se realizó un estudio de extensión sustancialmente de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente en el Ejemplo 3.

1. Participantes del estudio

Los participantes del estudio fueron identificados entre los pacientes mencionados en el registro italiano de la GNMP del Centro de Investigación Clínico (CIC) para enfermedades
30 raras “Aldo e Cele Daccò” del IIRCCS–Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri de

5 Bérnago, en Italia. En al menos dos mediciones consecutivas, se incluyeron sujetos que
tenían una GNMP confirmada por biopsia con un aclaramiento de creatinina > 20 ml/min por
 $1,73\text{m}^2$, proteinuria que excedía persistentemente los 3,5 g/24 horas en adultos o los 40
 mg/h/m^2 (o 2 mg/relación mg de proteína/creatinina en muestras de orina por micción
espontánea) en niños, niveles de C3 sérico por debajo del límite inferior del rango normal y
10 niveles de sC5b9 sérico que excedían los 1000 ng/ml (un nivel que excedía la media + 10 DE
de los valores en nuestros controles sanos). Se excluyeron pacientes con una edad ≥ 75 años,
aquellos con evidencia de GNMP secundaria, cambios histológicos renales crónicos
demasiado severos que no se esperaban que se vieran afectados por el tratamiento del estudio,
la terapia de esteroides o inmunosupresores en los últimos seis meses, o cualquier condición
15 clínica que se espera afectaría la finalización del estudio o confundiría los resultados del
estudio. Los criterios de exclusión incluyeron la incapacidad de comprender los riesgos y
beneficios potenciales del estudio y la incapacidad legal de los pacientes o sus padres o
tutores. No se incluyeron mujeres embarazadas o lactantes o mujeres fértiles sin
anticoncepción efectiva. Los pacientes incluidos recibieron una vacuna meningocócica
20 tetravalente conjugada contra los serotipos A, C, Y y W135 y una vacuna monovalente contra
el serotipo B al menos dos semanas antes de la primera infusión del Eculizumab.

Del 4 de marzo de 2014 al 7 de enero de 2015, se incluyeron diez pacientes (seis
hombres y cuatro mujeres) de seis centros, como se muestra en la Figura 2. Seis pacientes
tenían GNMP-IC y cuatro tenían C3GN. En dos pacientes con C3GNU, se identificó una
25 mutación heterocigota p.D1625H en el gen C3 y una mutación homocigota p.R78G en CFH,
respectivamente. Se observaron factores nefríticos C3 en seis pacientes: tres con GNMP-IC y
tres con C3GN. La edad de inclusión varió de 13 a 33 años y cinco pacientes eran menores
de edad. Las características de los valores iniciales de los pacientes con GNMP-IC y C3GN
fueron similares, como se muestra en la Tabla 21. Ningún paciente estaba en tratamiento
30 inmunosupresor.

**Tabla 21: Características de los valores iniciales de los pacientes del estudio
consideradas como un conjunto (general) y según el diagnóstico histológico (C3GN o
GNMP-IC).**

	General (n=10)	C3GN (n=4)	GNMP-IC (n=6)
Demografía y características			
Edad (años)	20,0 $\pm$ 6,9	21,7 $\pm$ 8,6	18,8 $\pm$ 6,1
Sexo (H/M)	6 / 4	2 / 2	4 / 2
Peso (Kg)	59,1 $\pm$ 14,6	62,3 $\pm$ 18,2	56,9 $\pm$ 13,1
IMC (Kg/m^2)	21,5 $\pm$ 3,3	23,3 $\pm$ 3,1	20,3 $\pm$ 3,0
Presión arterial sistólica (mmHg)	120,8 $\pm$ 13,6	127,9 $\pm$ 11,2	116,1 $\pm$ 13,7

	General (n=10)	C3GN (n=4)	GNMP-IC (n=6)
Presión arterial diastólica (mmHg)	74,8 ± 12,8	83,9 ± 9,8	68,8 ± 11,3
Frecuencia del pulso (bpm)	71,4 ± 10,7	71,8 ± 11,4	71,2 ± 11,3
Parámetros de laboratorio			
Sc5b9 (ng/ml)	2420 [1915 a	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 LAD (mg/dl)	47,5 ± 12,9	50,0 ± 11,5	45,8 ± 14,6
Colesterol LBD (mg/dl)	148,6 ± 38,7	145,0 ± 50,6	151,0 ± 33,8
Triglicéridos (mg/dl)	103,0 [77,0 a	160,5 [67,5 a 233,5]	103,0 [77,0 a 145,0]
Glucemia (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
Calcio 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
Potasio 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]
Albúmina sérica (g/dl)	2,4 ± 0,5	2,1 ± 0,7	2,6 ± 0,3
Proteína sérica (g/dl)	4,6 ± 0,8	4,2 ± 1,0	4,9 ± 0,5
Parámetros de la función renal			
TFG medida (ml/min/1,73m ²)*	78,0 [30,7 a 915]	44,8 [29,0 a 70,4]	91,5 [78,0 a 105,9]
TFG estimada (ml/min/1,73m ²)°	139,0 [35,2 a	68,7 [31,4 a 142,4]	219,9 [57,5 a 279,9]
Creatinina urinaria (mg/24h)	1130,7 [903 a 16441]	1197,1 [769 a 1962]	1130,7 [1040 a 16451]
Proteína urinaria (g/24h)	6,1 [4,8 a 11,6]	9,9 [4,7 a 14,3]	5,5 [4,8 a 6,2]
Albúmina urinaria (µg/min)	3199 [2302 a	4625 [2218 a 6408]	2854 [2302 a 3334]
Sodio urinario (mEq/24h)	107,4 [92,5 a	107,4 [94,4 a 217,6]	125,6 [67,6 a 171,5]
Aclaramiento fraccional de	237,7 [116,5 a	653,5 [356,9 a	116,5 [85,7 a 237,7]
Aclaramiento fraccional de IgG	42,3 [22,6 a	292,4 [110,8 a	22,6 [12,9 a 42,3]
- Agentes antihipertensivos			
- Diuréticos	9 (90 %)	4 (100 %)	5 (83 %)
- Bloqueadores de canales de	6 (60 %)	3 (75 %)	3 (50 %)
- Bloqueadores beta	3 (30 %)	1 (25 %)	2 (33 %)
- inhibidores de la ECA o BRA	10 (100 %)	4 (100 %)	6 (100 %)
- Agentes hipolipemiantes:			
- Cualquiera	7 (70 %)	3 (75 %)	4 (67 %)
- Estatinas	7 (70 %)	3 (75 %)	4 (67 %)
- Ácido graso omega-3	1 (10 %)	1 (25 %)	0
- Ezetimiba	1 (10 %)	0	1 (17 %)

5 Mediante la técnica de aclaramiento plasmático de iohexol; ° mediante la ecuación CKD-EPI. Los datos son medias ± DE, mediana [IQR] o recuentos.

2. Diseño del estudio

Este estudio piloto, de fase 2, de un único brazo, prospectivo, abierto y longitudinal se organizó en dos períodos de tratamiento de 48 semanas con eculizumab dividido por un período de lavado de 12 semanas en el contexto de un diseño INACTIVO-ACTIVO-INACTIVO-ACTIVO (véase, por ejemplo, van der Lee JH, *et al.*, *J. Clin. Epidemiol.* 2008;61:324-30 y Gupta S, *et al.*, *J. Clin. Epidemiol.* 2011;64:1085-94). Se propuso una biopsia renal voluntaria y opcional al momento de la inclusión y al final del estudio a

5 pacientes que, a juicio del investigador, no tenían contraindicaciones para el procedimiento. Todas las mediciones clínicas y de laboratorio de valores iniciales se centralizaron en el CIC. Se enviaron tres recolecciones de orina consecutivas de 24 horas para medir la excreción de proteínas, albúmina, sodio, urea y fosfato. Se registró la mediana de las tres mediciones. Los niveles plasmáticos de sC5b-9, los niveles séricos de C3 y C4 y los parámetros de laboratorio
10 de rutina se midieron por la mañana después de un ayuno nocturno. La tasa de filtración glomerular (TFG) se midió directamente mediante la técnica de aclaramiento plasmático de iohexol (véase, por ejemplo, Gaspari F, *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995;6:257-63) y se estimó con la ecuación de epidemiología de la enfermedad renal crónica (CKD-Epi) basada en creatinina sérica. Los aclaramientos fraccionales de albúmina e IgG se calcularon
15 mediante fórmulas estándar. Luego, los pacientes fueron transferidos a la unidad de nefrología de la Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Ospedale Papa Giovanni XXIII de Bérgamo, donde recibieron la primera infusión intravenosa del eculizumab. Los adultos y pacientes menores de edad que pesaron 40 kg o más recibieron 900 mg de eculizumab cada semana durante cuatro semanas (período de inducción), 1200 mg en la semana 5 y luego
20 1200 mg cada 14 ± 2 días (período de mantenimiento) hasta completar 48 semanas del tratamiento. La tabla 2 muestra el régimen de dosificación del medicamento en niños que pesaron entre 5 kg y menos de 40 kg. Se inició un segundo ciclo de tratamiento idéntico de 48 semanas después de la interrupción de 12 semanas del eculizumab (“período de lavado”). Los parámetros clínicos y de laboratorio que se evaluaron en los valores iniciales se volvieron
25 a evaluar centralmente en las semanas 1, 24 y 48 del primer período del tratamiento, 12 semanas después de la interrupción del tratamiento y en las semanas 24 y 48 del segundo período del tratamiento. Se evaluaron los mismos parámetros, con la excepción de la TFG y de los aclaramientos fraccionales de albúmina e IgG, en cada centro de referencia en la semana 12 y 36 de ambos períodos del tratamiento. En cada visita de estudio, se evaluaron
30 de manera central los niveles plasmáticos de sC5b-9 y séricos de C3 y C4. Se realizaron y evaluaron biopsias renales. No se permitieron cambios sistemáticos en la dieta o medicamentos concomitantes durante el estudio.

3. Estimación del tamaño de la muestra y análisis estadísticos

Este fue un estudio piloto y exploratorio en una enfermedad muy rara y el tamaño de
35 la muestra se calculó sobre la base del número de pacientes potencialmente disponibles durante un período de reclutamiento predefinido de aproximadamente un año. Las variables continuas de resultado se evaluaron con la prueba t pareada, la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, ANOVA de medidas repetidas o modelos lineales de efectos mixtos que incluían covariables predefinidas de valores iniciales, según correspondiera. La prueba de McNemar o

5 la prueba de ji cuadrada o la prueba exacta de Fisher se utilizaron para variables categóricas. Las características de los valores iniciales se presentaron como números y porcentajes, medias y DE, o medianas y rangos intercuartiles (IQR). El problema de las comparaciones múltiples se abordó mediante el ajuste de Bonferroni. La normalidad para las variables continuas se evaluó mediante la gráfica Q-Q y la prueba de Shapiro-Wilk. Todos los valores
10 de p fueron bilaterales.

4. Seguridad

Todos los pacientes completaron las infusiones planificadas. El paciente que progresaba a la ERT dejó el eculizumab en la primera sesión de la diálisis. En general, hubo reacciones agudas durante ocho de 69 infusiones con eculizumab (11,6 %). En todos los
15 casos, los síntomas se superaron espontáneamente y sin secuelas. Durante la primera infusión, un paciente presentó dolor agudo en el pecho y náuseas. El paciente no requirió hospitalización y el evento se consideró como no grave. El mismo paciente, en la semana 20 del primer período del tratamiento, presentó dolor de cabeza con visión borrosa y hemianopsia temporal transitoria. El paciente fue hospitalizado por un día y el evento se
20 clasificó como grave. Se observaron otros cinco episodios de dolor de cabeza, uno con visión borrosa y un caso de hipotensión durante la infusión con eculizumab. Todos los eventos fueron no graves. Durante el período de lavado, un paciente fue hospitalizado debido a una neumonía neumocócica asociada con un empeoramiento transitorio de la función renal. El evento se consideró grave y relacionado con el tratamiento. Se recuperó completamente con
25 una terapia antimicrobiana.

Durante el lavado, la proteinuria aumentó en todos los pacientes. De acuerdo con las guías de protocolo predefinidas, se previó el tratamiento con eculizumab en tres pacientes debido al empeoramiento de la función renal.

5. Resultados

30 El resultado de eficacia principal fue la excreción urinaria de proteínas de 24 horas a las 24 y 48 semanas del primer período del tratamiento. Los niveles plasmáticos de sC5b-9 se midieron para controlar la actividad de la vía del complemento terminal. La TFG y el aclaramiento fraccionado de albúmina e IgG y la progresión a la remisión completa (proteinuria de 24 horas <0,3 gramos) o parcial (proteinuria de 24 horas <3,5 gramos con >
35 50 % de reducción desde el valor inicial) del síndrome nefrótico se encontraban entre los resultados secundarios.

La Figura 7 establece los cambios en los parámetros clínicos y de laboratorio durante los dos períodos del tratamiento con eculizumab (semana 0a a semana 48a y semana 0b a semana 48b) y el período de lavado (semana 48a a semana 0b), en comparación con el valor

5 inicial. Los resultados de los análisis de los niveles séricos de C5b9 también se informan en la Tabla 22 y la Figura 3A, junto con los datos sobre la variable de eficacia principal, la excreción sérica urinaria de proteínas de 24 horas (ver Tablas 23-25 y Figura 3B) y otras variables de eficacia claves, que incluyen excreción sérica urinaria de albúmina de 24 horas (Tablas 26-27 y Figura 4A), tasa de filtración glomerular (TFG) medida (Tablas 28-29 y

10 Figura 4B), aclaramiento fraccional de albúmina e IgG (Tablas 30-31), creatinina sérica (Tabla 32), albúmina (Tabla 33), proteínas totales (Tabla 34), colesterol total, colesterol LBD y LAD (Tablas 35-37), niveles de triglicéridos (Tabla 38) y presión arterial sistólica y diastólica (Tablas 39-40).

En las Figuras 5A, 5B, 6A y 6B se muestran, respectivamente, los niveles del C5b9

15 sérico, la excreción urinaria de proteínas de 24 horas, la excreción sérica urinaria de albúmina de 24 horas y la tasa de filtración glomerular medida para un individuo que aparentemente “no responde” al tratamiento. La histología para el individuo que “no responde” al tratamiento se muestra en las Figuras 8A-8D.

La Figura 9 representa las tasas de filtración glomerular (TFGe) estimadas y (TFRm)

20 medidas durante el ciclo del tratamiento (1 año), la recuperación (3 meses) y la fase de extensión (1 año) para los pacientes tratados con eculizumab.

Tabla 22: sC5b9 sérico (ng/ml)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	9	2423,0	1628,0	542,7	1938,4 ^{oo}	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

25 T-Student: *p < 0,05 **p < 0,01 vs Valor inicial; ^op < 0,05 ^{oo}p < 0,01 vs Inicio de recuperación

Tabla 23: Excreción urinaria de proteínas de 24-h (gramos), por paciente

Paciente No, Diagnóstico, NeF*	0a	1a	12a	24a	36a	48a	0b	12b	24b	36b	48b
A, GNMP-IC, 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, GNMP-IC, Neg	6,19	3,85	4,90	3,43	3,25	5,58	13,65	5,46	8,23	9,93	16,24

<i>D, GNMP-IC, Pos</i>	4,95	1,68	2,25	1,12	1,21	0,92	3,98	2,38	2,07	0,62	1,80
<i>E, C3GN, Pos</i>	13,72	11,86	8,02	7,85	5,64	8,54	9,49	6,83	13,41	-	-
<i>F, GNMP-IC, Pos</i>	12,41	12,66	5,96	5,04	5,51	8,03	8,22	7,88	8,10	6,43	8,43
<i>G, GNMP-IC, Neg</i>	6,00	4,93	3,63	3,17	5,05	5,75	10,67	7,24	7,25	6,89	7,79
<i>H, C3GN, Neg</i>	6,06	5,17	4,87	3,36	3,10	3,94	4,04	2,05	1,85	2,18	1,32
<i>I, C3GN, Pos</i>	3,28	4,00	4,29	4,35	3,53	4,73	5,42	5,75	5,51	10,13	8,14
<i>J, GNMP-IC, Neg</i>	4,84	3,61	2,41	2,77	3,34	2,13	4,26	1,89	5,67	5,61	2,12
Media ± DE	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
<i>P (t-student)</i>	-	0,0464*	0,0223*	0,0051**	0,0003**	0,0256*	0,4579	0,1602	0,5280	0,8615	0,8040
Mediana [IQR]	6,03 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]
<i>P (rangos con signo)</i>	-	0,0488*	0,0371*	0,0098**	0,0039**	0,0371*	0,5566	0,1934	0,5566	0,8203	0,7344

5

Semanas

Nef=Factor nefrítico. Pos=positivo; Neg= negativo

Tabla 24: Excreción urinaria de proteínas de 24-h (gramos)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	10	7,41 ^{oo}	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

10

T-Student: *p < 0,05 **p < 0,01 vs Valor inicial; ^op < 0,05 ^{oo}p < 0,01 vs Inicio de recuperación

Tabla 25: Excreción urinaria de proteínas de 24-h (gramos)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	10	7,48 ^o	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

5

T-Student: *p < 0,05 **p < 0,01 vs Valor inicial; °p < 0,05 °°p < 0,01 vs Inicio de recuperación

Tabla 26: Excreción urinaria de albúmina de 24-h (mg)

10

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	10	3726,6	1950,1	616,7	3133,7	2433,0 a 6069,0	1339,3	6781,0
V02	1 Semana	10	3216,6	2106,0	666,0	2512,3*	1716,7 a 5494,3	904,0	6953,3
V09	12 Semanas	9	2851,4	1046,6	348,9	2831,7	2024,3 a 3509,3	1274,3	4645,0
V15	24 Semanas	10	1952,2	749,4	237,0	1996,2**	1611,7 a 2115,3	568,3	3536,5
V21	36 Semanas	8	1833,0	779,7	275,7	1820,8*	1401,0 a 2349,6	499,5	3021,5
V27	48 Semanas - R	10	2490,1	1202,3	380,2	2683,0*	1575,3 a 3461,3	469,0	4117,7
V31	R - Valor inicial 2 años	8	3429,3	1731,9	612,3	3218,0°	1833,8 a 4520,5	1700,0	6589,7
V35	2 Semanas	8	2699,8	1668,2	589,8	2501,8	1371,8 a 3814,8	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 a 3705,0	819,3	5594,3

T-Student: *p < 0,05 **p < 0,01 vs Valor inicial; °p < 0,05 °°p < 0,01 vs Inicio de recuperación

Tabla 27: Excreción urinaria de albúmina de 24-h (mg)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	10	3623,7	1877,7	593,8	3199,0	2302,0 a 5660,0	1238,0	6765,0
V02	1 Semana	10	3279,5	2135,8	675,4	2609,0	1710,0 a 5005,0	1086,0	7505,0
V09	12 Semanas	9	2968,8	1180,4	393,5	2961,0	1993,0 a 3770,8	1127,0	4645,0
V15	24 Semanas	10	1861,0	753,9	238,4	1919,5**	1386,0 a 2020,0	622,0	3536,5
V21	36 Semanas	8	1855,1	780,1	275,8	1920,5*	1406,5 a 2332,7	499,5	3021,5
V27	48 Semanas - R	10	2553,9	1223,5	386,9	2684,5*	1707,0 a 3773,0	592,0	4129,0
V31	R - Valor inicial 2 años	8	3357,1	1739,4	615,0	2838,5°	1890,5 a 4491,0	1745,0	6672,0
V35	2 Semanas	8	2833,6	1704,5	602,6	2730,0	1411,5 a 4087,9	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 a 3969,0	778,0	5440,0

15

T-Student: *p < 0,05 **p < 0,01 vs Valor inicial; °p < 0,05 °°p < 0,01 vs Inicio de recuperación

Tabla 28: Tasa de filtración glomerular (*ml/min/1,73 m*)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	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 Valor inicial; °p < 0,05 °°p < 0,01 vs Inicio de recuperación

10

Tabla 29: Tasa de filtración glomerular (*ml/min/1,73 m²*) norm

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	8	75,8°	42,7	15,1	75,8	38,5 a 110,2	20,1	137,5
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 Valor inicial; °p < 0,05 °°p < 0,01 vs Inicio de recuperación

15

Tabla 30: Aclaramiento fraccional de albúmina

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	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 Valor inicial; °p < 0,05 °°p < 0,01 vs Inicio de recuperación

20

Tabla 31: Aclaramiento fraccional de IgG

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	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

5

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs Valor inicial; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs Inicio de recuperación

Tabla 32: Creatinina sérica (mg/dl)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	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

10

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs Valor inicial; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs Inicio de recuperación

15

20

Tabla 33: Albúmina sérica (g/dl)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	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 Valor inicial; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs Inicio de recuperación

25

Tabla 34: Proteína sérica (g/dl)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	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 Valor inicial; °p < 0,05 °°p < 0,01 vs Inicio de recuperación

Tabla 35: Colesterol total (mg/dl)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	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 Valor inicial; °p < 0,05 °°p < 0,01 vs Inicio de recuperación

Tabla 36: Colesterol LAD (mg/dl)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	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 Valor inicial; °p < 0,05 °°p < 0,01 vs Inicio de recuperación

Tabla 37: Colesterol LBD (mg/dl)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	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

10 T-Student: *p < 0,05 **p < 0,01 vs Valor inicial; °p < 0,05 °°p < 0,01 vs Inicio de recuperación

Tabla 38: Triglicéridos (mg/dl)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	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

15 T-Student: *p < 0,05 **p < 0,01 vs Valor inicial; °p < 0,05 °°p < 0,01 vs Inicio de recuperación

Tabla 39: Presión arterial sistólica (mmHg)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	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

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
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

5

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs Valor inicial; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs Inicio de recuperación

Tabla 40: Presión arterial diastólica (mmHg)

Visita	Período	N	Media	DE	SE	Medianas	IQR	Mín.	Máx.
V01	Valor inicial 1 año	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 - Valor inicial 2 años	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

10

T-Student: *p < 0,05 **p< 0,01 vs Valor inicial; °p < 0,05 °°p< 0,01 vs Inicio de recuperación

El peso corporal, el IMC y la presión arterial fueron relativamente estables durante todo el estudio.

Los niveles plasmáticos de sC5b-9, que fueron extremadamente elevados en la inclusión, se normalizaron rápida y persistentemente durante el primer período del tratamiento de 48 semanas, se recuperaron hacia los valores de los valores iniciales al final del período de lavado y se normalizaron nuevamente durante el segundo período del tratamiento de 48 semanas hasta el final del estudio (Figura 3A y Figura 7). A pesar de un aumento transitorio al final del período de lavado, los niveles séricos de C3 se redujeron persistentemente durante todo el período del estudio. Los niveles séricos de C4 fueron estables y siempre en el rango normal.

La proteinuria disminuyó significativamente durante el primer período del tratamiento y aumentó bruscamente hacia los valores de los valores iniciales al final del período de lavado. Esta tendencia al aumento se detuvo y revirtió durante el segundo período del tratamiento, pero la reducción de la proteinuria nunca alcanzó la significación nominal hasta el final del estudio (Figura 3A, Figura 7 y Tabla 23). Dos pacientes lograron la remisión parcial del síndrome nefrótico al completar ambos períodos del tratamiento y un paciente adicional alcanzó el criterio de valoración al completar el segundo período del tratamiento (ver Tabla 23). Los cambios en la albuminuria y los aclaramientos fraccionales de albúmina e IgG fueron paralelos al cambio en la proteinuria (ver Figura 7). Consistentemente, la

5 albúmina sérica y las proteínas totales aumentaron durante el primer período del tratamiento, disminuyeron ligeramente durante el período de lavado y no difirieron significativamente del valor inicial durante el segundo período del tratamiento (Figuras 4 y 7). El colesterol total, el colesterol LBD y el colesterol LBD/LAD disminuyeron significativamente durante el primer período del tratamiento, se recuperaron hacia el valor inicial durante el período de lavado y
10 nunca difirieron del valor inicial durante el segundo período del tratamiento. Los niveles de triglicéridos séricos, así como la excreción urinaria de sodio, urea y fosfato de 24 horas, se mantuvieron estables durante todo el estudio.

La TFG medida aumentó transitoriamente en la semana 24 del primer período del tratamiento, disminuyó hacia los valores de los valores iniciales después del período de
15 lavado y no difirió considerablemente del valor inicial durante el segundo período del tratamiento. La TFG estimada mostró una tendencia similar, pero en gran medida sobreestimó la TFG verdadera.

Las biopsias renales voluntarias estaban disponibles en la inclusión y al final del estudio de dos pacientes con GNMP-IC. En ambos casos, la biopsia renal de valor inicial
20 mostró una lobulación glomerular inicial con proliferación mesangial moderada y características exudativas que incluyen proliferación endocapilar focalmente severa con infiltración de neutrófilos (Figura 10A, 10B, 10C y 10D).

Para el “Caso A”, la biopsia renal de valor inicial mostró lobulación glomerular inicial, duplicación segmentaria del MBG, proliferación mesangial moderada y características
25 exudativas que incluyen proliferación endocapilar focalmente severa con infiltración de neutrófilos (Figura 10A-Pre). Además, un glomérulo exhibió una adhesión de mechón a cápsula con esclerosis segmentaria asociada. En el intersticio, se observaron infiltrados inflamatorios dispersos. La evaluación de inmunofluorescencia mostró depósitos parietales glomerulares marcados C3 y C5b-9 (3+) con un patrón y distribución similar (Figura 10B-
30 Pre), junto con IgM, IgG y C1q (2+) parietales glomerulares y cadenas livianas kappa y lambda menos intensas (1+). La microscopía electrónica detectó frecuentes depósitos subendoteliales electrodensos focales e intramembranosos. El mesangio se expandió debido a la acumulación de depósitos electrodensos dispersos, celularidad aumentada y la matriz (Figura 10A-Pre). En la biopsia repetida, las características inflamatorias mejoraron, con una
35 proliferación mesangial y endocapilar reducida, pero un aumento de la matriz mesangial, una lobulación glomerular más acentuada, adherencias múltiples a la cápsula de Bowman y un aumento en la esclerosis glomerular segmentaria del 6 % en el valor inicial al 30 %. Los infiltrados inflamatorios intersticiales dispersos observados en la primera biopsia fueron reemplazados por fibrosis intersticial focal y atrofia tubular (Figura 10A-Pos). La intensidad

5 de la tinción de inmunofluorescencia para C3 no cambió considerablemente en la biopsia repetida. Por el contrario, la tinción mediana (IQR) para C5b-9 disminuyó significativamente ($p=0,019$) del 15,8 % (15,2 a 16,5 %) en el valor inicial al 10,7 % (8,5 a 15,0 %) en la biopsia posterior al tratamiento (Figura 10B-Pos). Los depósitos de C1q casi desaparecieron. En la biopsia repetida, los depósitos intramembranosos y subendoteliales eran más electrodensos
10 que en la evaluación del valor inicial, la MGB se duplicó difusamente y los depósitos subendoteliales pulverizables y aislados aparecieron de nuevo (Figura 10B-Pos). Hubo un ligero aumento en el número de depósitos mesangiales.

Para el “Caso B”, la biopsia previa al tratamiento mostró una leve proliferación mesangial y una proliferación endocapilar difusa con infiltración de neutrófilos marcada, lo
15 que confiere una apariencia vagamente lobulada a los glomérulos. Además, hubo inflamación tubulointersticial moderada focal (Figura 10C-Pre). La inmunofluorescencia mostró depósitos glomerulares C3 y C5b-9 difusos (3+) con un patrón y distribución similares, junto con tinción de IgM parietal glomerular de intensidad leve (1+) (Figura 8D-Pre). La microscopía electrónica detectó frecuentes depósitos subendoteliales electrodensos
20 acompañados de duplicación focal de la MGB y ocasionales depósitos intramembranosos electrodensos tipo banda. El mesangio se expandió debido a la acumulación de depósitos electrodensos dispersos, celularidad aumentada y la matriz (Figura 10C-Pre). Como se observó en el caso que se menciona anteriormente de la GNMP-IC, la biopsia repetida después del tratamiento mostró una mejoría de las características inflamatorias, con una
25 proliferación mesangial y endocapilar reducida, pero una matriz mesangial aumentada, una lobulación glomerular más acentuada, adherencias a la cápsula de Bowman con un aumento de la esclerosis glomerular segmentaria del 15 % en el valor inicial al 40 % (Figura 8C-Pos). El daño tubulointersticial no cambió considerablemente en comparación con el valor inicial. Además, el patrón y la intensidad de la tinción de inmunofluorescencia para C3 e IgM fueron
30 similares entre las dos biopsias. Por el contrario, la tinción para C5b-9 disminuyó significativamente ($p=0,021$) del 23,6 % (22,7 a 24,9 %) en el valor inicial al 18,22 % (14,8 a 20,6 %) en la biopsia posterior al tratamiento (Figura 10D-Pos). La biopsia posterior al tratamiento fue notable también por la deposición de IgG segmentaria y cadena liviana kappa (1+) en capilares glomerulares y depósitos subendoteliales e intramembranosos más
35 electrodensos, junto con una leve disminución de los depósitos mesangiales. Algunos depósitos subendoteliales tenían una textura pulverizable puntual similar a aquellas que se describen en el caso mencionado anteriormente de la GNMP-IC. Además, se identificaron depósitos electrodensos dispersos y ocasionales en la ubicación subepitelial glomerular, en las membranas basales tubulares y la cápsula de Bowman (Figura 10C-Pos).

Como lo demuestran los datos descritos anteriormente, el eculizumab inhibió completamente la actividad del complemento en fase fluida, redujo la proteinuria, mejoró los niveles de albúmina sérica y estabilizó la TFG durante los dos años de seguimiento. Sin embargo, el efecto del tratamiento se agotó por completo durante la interrupción del tratamiento por tres meses (período de recuperación). Además, la reexposición al Eculizumab después del período de recuperación no pareció ser tan efectiva como el tratamiento inicial.

El hecho de que los cambios en la actividad del complemento en fase fluida fueran paralelos a los cambios en todos los parámetros clínicos considerados proporcionó evidencia convincente de una relación causal entre la inhibición del complemento inducido por eculizumab y el efecto del tratamiento. Posiblemente, la extensión de la activación del complemento en fase fluida refleja la actividad de la enfermedad y puede ayudar a predecir la respuesta a la terapia con eculizumab.

Específicamente, en diez pacientes con una fuerte activación de la vía del complemento terminal y proteinuria de rango nefrótico, los niveles plasmáticos de sC5b-9 se normalizaron rápida y completamente durante el primer período del tratamiento con eculizumab, se recuperaron hacia el valor inicial después de la interrupción del eculizumab y, nuevamente, se normalizaron rápida y persistentemente durante el segundo período del tratamiento. Los niveles séricos de C3 se redujeron persistentemente, mientras que los niveles de C4 estuvieron en el rango normal durante todo el período de estudio. La excreción urinaria de proteínas de 24 horas (variable de eficacia primaria del estudio) disminuyó de manera significativa y persistente durante el primer período del tratamiento y aumentó bruscamente hacia el valor inicial después de la interrupción del eculizumab. Durante el segundo período del tratamiento, la primera administración del eculizumab se detuvo y de hecho revirtió la tendencia de la proteinuria para aumentar la observada durante el período de lavado. Sin embargo, en las visitas posteriores, la proteinuria fue numéricamente, pero no significativamente, más baja que al inicio. En particular, dos pacientes lograron la remisión parcial del síndrome nefrótico al final del primer período del tratamiento y, a pesar de la recaída de la enfermedad después de la interrupción del eculizumab, alcanzaron nuevamente la remisión parcial durante el segundo período. Un paciente adicional alcanzó el punto temporal al final del segundo período del tratamiento. El hallazgo de que tanto el aclaramiento fraccional de albúmina como de IgG disminuyó significativamente durante el primer período del tratamiento y se recuperó hacia el valor inicial después de la interrupción del eculizumab, proporcionó evidencia convincente de que el efecto antiproteinúrico del

5 eculizumab estuvo mediado al menos en parte por una mejor selectividad de la barrera
glomerular hacia las macromoléculas plasmáticas (ver, por ejemplo, Ruggenenti P, Cravedi
P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1917-28).

La reducción en la proteinuria observada durante el primer período del tratamiento se
asoció con un aumento en los niveles de albúmina sérica y proteína total y una reducción
10 significativa y clínicamente relevante en los niveles de suero total y niveles de colesterol de
lipoproteína de baja densidad (LBD). Una vez más, estos efectos se destetaron después de la
interrupción del tratamiento. El peso corporal y el índice de masa corporal, la presión arterial
y la excreción urinaria de sodio, fosfato y urea de 24 horas, así como el tratamiento
concomitante con inhibidores de SRA o estatinas no cambiaron durante todo el estudio. Por
15 lo tanto, la mejora de la proteinuria y de los signos del síndrome nefrótico durante el primer
período del tratamiento parecía reflejar un efecto genuino de la terapia con eculizumab que
era poco probable que se confundiera con los cambios en la dieta o los tratamientos
concomitantes.

Por lo tanto, la estratificación basada en los niveles plasmáticos de sC5b-9 permitió
20 identificar a los pacientes con activación de la vía del complemento terminal que podrían
beneficiarse del tratamiento con un bloqueador de la convertasa C5 como el eculizumab. La
evidencia del efecto en pacientes con síndrome nefrótico manifiesto puede tener
implicaciones clínicas ya que estos son los pacientes con mayor riesgo de progresión
acelerada a ERT (ver, por ejemplo, Riedl *et al.*, *Pediatr. Nephrol.* 2017;32:43-57 y Appel
25 GB, *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005;16:1392-403). La mejora de la disprotidemia y la
dislipidemia también podría traducirse en una reducción del exceso de riesgo de eventos
cardiovasculares que invariablemente se asocia con el síndrome nefrótico (ver Vaziri ND, *et*
al., *Kidney Int.* 2016;90:41-52). Por otro lado, el fuerte aumento de la proteinuria y los
niveles plasmáticos de sC5b-9 y el empeoramiento concomitante de los marcadores del
30 síndrome nefrótico durante el lavado del tratamiento son consistentes con un rebote de la
enfermedad, que requirió el inicio anticipado del segundo período del tratamiento en dos
pacientes. El hallazgo de que el efecto antiproteinúrico del eculizumab se atenuó después de
este rebote, sugiere que el tratamiento no debe suspenderse, al menos en pacientes con
evidencia de beneficio clínico inicial.

35 La pregunta sigue siendo por qué el efecto antiproteinúrico se restringió al primer
período del tratamiento. El hallazgo de que los niveles plasmáticos de sC5b-9 se
normalizaron durante ambos períodos del tratamiento excluye razonablemente la posibilidad
de que el efecto inhibidor del eculizumab sobre la vía del complemento terminal se agote
progresivamente durante el estudio. Esta hipótesis fue consistente con el hallazgo de que en

5 ambos pacientes que consintieron biopsias renales voluntarias antes y después del
tratamiento, la tinción glomerular para C5b-9 disminuyó significativamente en la biopsia
repetida en comparación con el valor inicial. En particular, la reducción de la deposición de
C5b-9 asociada con una mejora de las lesiones inflamatorias glomerulares que tienden a ser
reemplazadas por cambios crónicos. Desafortunadamente, no hay datos histológicos al final
10 del período de lavado para evaluar si los aumentos en los niveles plasmáticos de sC5b-9 y la
proteinuria se asociaron con un rebote de la deposición de sC5B9 y la inflamación
glomerular. Por lo tanto, se concibe la hipótesis de que la reactivación de la enfermedad
después de la interrupción del eculizumab se tradujo en un daño histológico adicional que no
se recuperó durante el segundo ciclo de la terapia con eculizumab, aún que no está
15 comprobada.

 A pesar de la reactivación transitoria de la enfermedad durante el lavado de
eculizumab, la función renal se mantuvo estable durante al menos dos años. Este hallazgo es
sólido porque se basó en mediciones directas de la TFG en lugar de en ecuaciones de
predicción de la TFG basadas en creatinina sérica que, como se observó en el presente
20 estudio, no pueden proporcionar una estimación confiable de la TFG, en particular en
pacientes con el síndrome nefrótico (ver Hofstra JM, *et al.*, *Nephrol. Dial Transplant*
2011;26:550-6). Por lo tanto, a pesar de la falta de un grupo de control que no permita
concluir definitivamente una relación directa de causa y efecto entre la terapia con
eculizumab y el resultado observado, los datos sugieren que los pacientes estaban protegidos
25 de la pérdida acelerada de la función renal que caracteriza a los pacientes con GNMP y el
síndrome nefrótico (ver Riedl M, *et al.*, *Pediatr. Nephrol.* 2017;32:43-57).

 Otro hallazgo interesante del estudio fue que, mientras que los niveles plasmáticos de
sC5b-9 y la deposición glomerular se redujeron con eculizumab, los niveles séricos de C3 y
la tinción glomerular no. Estos datos son consistentes con la hipótesis de que la GNMP es
30 impulsada por una desregulación de la convertasa C3 de la vía alternativa del complemento
que resulta en el consumo acelerado de C3 y la deposición glomerular de fragmentos de
activación de C3, que no pueden verse directamente afectados por la inhibición objetivo de
C5 (ver Herlitz LC, *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;23:1229-37). Esto puede explicar por
qué en los casos reportados, incluidos los descritos en el presente estudio, el eculizumab
35 nunca logró la remisión completa de la enfermedad (ver, por ejemplo, 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, Bombach AS, *et al.*, *Clin. J. Am.*
Soc. Nephrol. 2012;7:748-56, y Le Quintrec M, *et al.*, *Am. J. Kidney Dis.* 2018).

 Posiblemente, las nuevas moléculas en desarrollo clínico, como los inhibidores del factor D o

- 5 del factor B que se dirigen a la convertasa C3 de la vía alternativa del complemento, podrían resultar más nefroprotectoras que los antagonistas de C5 y, con suerte, cambiar el paradigma de tratamiento para la mayoría de los pacientes con GNMP (ver Ricklin D, *et al.*, *Semin. Immunol.* 2016;28:208-22).
- En conclusión, el eculizumab puede tener un papel en el tratamiento de pacientes con
- 10 GNMP-IC o C3GN y la activación del complemento terminal, ya que parece que el tratamiento con eculizumab puede ayudar a retrasar o incluso prevenir la progresión de la enfermedad, posiblemente al mejorar la inflamación glomerular. Sin embargo, la interrupción del tratamiento se asocia con un rebote de la enfermedad que podría compensar el posible beneficio a largo plazo del bloqueo persistente de C5. La estratificación sobre la
- 15 base de los niveles plasmáticos de sC5b-9 y, posiblemente, la deposición de C5b-9 en el tejido renal, podría ser un enfoque racional para identificar a los pacientes que podrían verse más beneficiados por la terapia con eculizumab. Además, se necesita una terapia crónica continua, ya que incluso la interrupción transitoria del tratamiento se asocia con un rebote de la actividad de la enfermedad, que no parece superarse completamente después de la
- 20 reexposición al tratamiento.

RESUMEN DE SECUENCIAS	
SEQ ID NO:1	secuencia de aminoácidos de la CDR1 de la cadena pesada del Eculizumab (como se define en la definición combinada de Kabat-Chothia)
	GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO:2	secuencia de aminoácidos de la CDR2 de la cadena pesada del Eculizumab (como se define en la definición de Kabat)
	EILPGSGSTEYTFKD
SEQ ID NO:3	secuencia de aminoácidos de la CDR3 de la cadena pesada del Eculizumab (como se define en la definición combinada de Kabat)
	YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO:4	secuencia de aminoácidos de la CDR1 de la cadena liviana del Eculizumab (como se define en la definición de Kabat)
	GASENIYGALN
SEQ ID NO:5	secuencia de aminoácidos de la CDR2 de la cadena liviana del Eculizumab (como se define en la definición de Kabat)
	GATNLAD
SEQ ID NO:6	

RESUMEN DE SECUENCIAS	
secuencia de aminoácidos de la CDR3 de la cadena liviana del Eculizumab (como se define en la definición de Kabat)	
QNVLNTPLT	
SEQ ID NO:7 secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del Eculizumab	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVMTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS	
SEQ ID NO:8 secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena liviana del Eculizumab, el anticuerpo BNJ441 y el anticuerpo BNJ421	
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWIYQKPGKAPKLLIYG TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK VEIK	
SEQ ID NO:9 secuencia de aminoácidos de la región constante de la cadena pesada del Eculizumab y el anticuerpo BNJ421	
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRC CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWIYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
SEQ ID NO:10 secuencia de aminoácidos de toda la cadena pesada del Eculizumab	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVMTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVKRCCEVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWIYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
SEQ ID NO:11 secuencia de aminoácidos de toda la cadena liviana del Eculizumab, el anticuerpo BNJ441 y el anticuerpo BNJ421	
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWIYQKPGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYAPAKVQWVKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC	
SEQ ID NO:12 secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo	

RESUMEN DE SECUENCIAS
BNJ441 y el anticuerpo BNJ421 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGHIFSNIWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:13 secuencia de aminoácidos de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo BNJ441 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVER KCCVECPGPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVLHEALHSHYTKQKSLSLGK
SEQ ID NO:14 secuencia de aminoácidos de toda la cadena pesada del anticuerpo BNJ441 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGHIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS <i>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPGPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTKQKSLSLGK</i>
SEQ ID NO:15 secuencia de aminoácidos de la variante de la región constante de la cadena pesada de IgG2 que comprende sustituciones YTE ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKC CCECPGPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAIEKTKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTKQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:16 secuencia de aminoácidos de toda la cadena pesada de la variante del Eculizumab que comprende la región constante de la cadena pesada representada en la SEQ ID NO:15 (arriba) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNF GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPGPCAPPVAGPSVFLFPPK KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ

RESUMEN DE SECUENCIAS
FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
SEQ ID NO:17 secuencia de aminoácidos de la CDR1 de la cadena liviana del Eculizumab (como se define en la definición de Kabat) con sustitución de glicina a histidina en la posición 8 con respecto a la SEQ ID NO:4 GASENIY <u>H</u> ALN
SEQ ID NO:18 representa la secuencia de aminoácidos de la CDR2 de la cadena pesada del Eculizumab en la que la serina en la posición 8 con respecto a la SEQ ID NO:2 está sustituida con histidina EILPGSG <u>H</u> TEYTENFKD
SEQ ID NO:19 secuencia de aminoácidos de la CDR1 de la cadena pesada del Eculizumab en la que la tirosina en la posición 2 (en relación con la SEQ ID NO:1) está sustituida con histidina <u>G</u> HIFSNIWQ
SEQ ID NO:20 secuencia de aminoácidos de toda la cadena pesada del anticuerpo BNJ421 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG <u>H</u> IFSNIWQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSG <u>H</u> TEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFQT YTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPETCVVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSV <u>M</u> HEALH <u>N</u> HYTQKSLSLSLGK